

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tolnixa 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Üks 1 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 20 mg dotsetakseeli.

Üks 4 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 80 mg dotsetakseeli.

Üks 8 ml infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 160 mg dotsetakseeli.

INN: *Docetaxelum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 0,5 ml veevaba etanooli (395 mg).

Üks infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 2 ml veevaba etanooli (1,58 g).

Üks infusioonilahuse kontsentraadi viaal sisaldab 4 ml veevaba etanooli (3,16 g).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Kontsentraat on selge kahvatukollane kuni pruunikaskollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnanäärmevähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga on näidustatud opereeritava lümfisõlm-siiretega ja lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks.

Opereeritava lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantravis peab piirduma patsientidega, kellele on näidustatud keemiaravi vastavalt varajase rinnanäärmevähi esmase ravi rahvusvaheliselt kehtestatud kriteeriumitele (vt lõik 5.1).

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubitsiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud tsütotoksilist ravi selle haiguse raviks.

Dotsetakseel on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi monoteerapiaks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev keemiaravi peab olema sisaldanud kas antratsükliini või alküülivat ainet.

Dotsetakseel kombinatsioonis trastuzumabiga on näidustatud metastaseerunud HER2-üleekspressiooniga rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

Dotsetaksaeeel kombinatsioonis kapetsitabiiniga on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline ravi on ebaõnnestunud. Eelnev ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Dotsetakseel on näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks eelneva keemiaravi ebaõnnestumisel.

Dotsetakseel kombinatsioonis tsisplatiiniga on näidustatud mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi selle haiguse raviks.

Eesnäärmevähk

Dotsetakseel kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga on näidustatud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientide raviks.

Dotsetakseel kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga, koos prednisooni või prednisolooniga või ilma, on näidustatud metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientide raviks.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseel kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud mao metastaatilise adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi raviks patsientidel, kes ei ole varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

Dotsetakseel kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga on näidustatud pea ja kaelapiirkonna lokaalselt levinud lamerakk-kartsinoomi induktsioonraviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dotsetakseeli tohib kasutada tsütotoksilise keemiaravile spetsialiseerunud osakondades ning seda tohib manustada vaid kasvajakavastasele keemiaravile kvalifitseerunud arsti järelevalve all (vt lõik 6.6).

Annustamine

Rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, mao ning pea ja kaelapiirkonna vähi korral võib kasutada premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt deksametasooni annuses 16 mg ööpäevas (8 mg 2 korda ööpäevas) 3 päeva jooksul, alustades 1 päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

Metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral, kui samaaegselt kasutatakse prednisooni või prednisolooni, soovitatakse manustada 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni premedikatsiooniks suu kaudu 8 mg deksametasooni (vt lõik 4.4).

Metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi korral, sõltumata samaaegsest prednisooni või prednisolooni manustamisest, soovitatakse manustada 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni premedikatsiooniks suu kaudu 8 mg deksametasooni (vt lõik 4.4).

Hematoloogilise toksilisuse vähendamiseks võib profülaktiliselt manustada granulotsüütide kolooniat stimuleerivat faktorit (G-CSF).

Dotsetakseeli manustatakse ühetunnise infusioonina iga kolme nädala järel.

Rinnanäärmevähk

Opereeritava lümfisõlm-siiretega ja lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantravis on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast doksorubiitsiini manustamist annuses 50 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m² iga 3 nädala järel 6 ravitsükli jooksul (TAC raviskeem) (vt ka „Annuste kohandamine ravi käigus“).

Kaugelearenenud lokaalse või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel on dotsetakseeli monoterapia korral soovitatav annus 100 mg/m². Esmavaliku ravimina manustatakse dotsetakseeli annuses 75 mg/m² kombineerituna doksorubiiniga (50 mg/m²).

Kombinatsioonravis trastuzumabiga on dotsetakseeli soovitatav annus 100 mg/m² iga kolme nädala järel, kui trastuzumabi manustatakse iga nädal. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus alustati dotsetakseeli esimese infusiooni manustamist järgmisel päeval pärast trastuzumabi esimese annuse manustamist. Järgnevad dotsetakseeli annused manustati vahetult pärast trastuzumabi infusiooni lõppu, kui eelnevalt manustatud trastuzumabi annust oli hästi talutud. Trastuzumabi annustamise ja manustamise kohta lugege trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m² iga kolme nädala järel, mil kapetsitabiini manustatakse 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas (30 minuti jooksul pärast sööki) 2 nädala jooksul, millele järgneb 1-nädalane puhkeperiood. Kapetsitabiini annuse arvutamise kohta vastavalt kehapindalale vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõte.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele, kes varem ei ole keemiaravi saanud, soovitatakse järgmist raviskeemi: dotsetakseel annuses 75 mg/m², millele koheselt järgneb tsisplatiini infusioon annuses 75 mg/m² 30...60 minuti jooksul. Eelneva plaatinapõhise keemiaravi ebaõnnestumise korral on soovitatav annus 75 mg/m² monoterapiana.

Eesnäärmevähk

Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m². Pidevalt manustatakse prednisooni või prednisolooni suukaudselt annuses 5 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.1).

Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m² iga 3 nädala järel, kokku 6 tsükli. Pidevalt võib manustada prednisooni või prednisolooni suukaudselt annuses 5 mg kaks korda ööpäevas.

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli soovitatav annus on 75 mg/m², manustatuna 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin annuses 75 mg/m² 1-...3-tunnise infusioonina (mõlemad ainult 1. päeval), millele järgneb 5-fluorouratsiil annuses 750 mg/m² ööpäevas, manustatuna 5 päeva 24-tunnise püsiinfusioonina, mis algab pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Ravi korratakse iga kolme nädala järel. Patsiendid peavad saama premedikatsiooniks antiemeetikume ja nõuetekohast hüdratsiooni tsisplatiini manustamisel. Vajalik on G-CSF profülaktiline manustamine vähendamaks hematoloogilise toksilisuse tekke ohtu (vt „Annuse kohandamine ravi käigus“).

Pea ja kaelapiirkonna vähk

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antiemeetikumidega ja sobivat hüdratsioonravi (enne ja pärast tsisplatiini manustamist). Hematoloogilise toksilisuse riski vähendamiseks võib kasutada profülaktiliselt G-CSF-i. Kõik dotsetakseeli saajate ravirühma kuulunud patsiendid uuringutes TAX 323 ja TAX 324 said profülaktiliselt antibiootikume.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb radioterapia (TAX 323)
Pea ja kaelapiirkonna inoperaabelse lokaalselt kaugelearenenud lamerakulise kartsinoomi (*squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN*) induktsioonraviks on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgneb tsisplatiin annuses 75 mg/m² 1 tunni jooksul 1. päeval ja seejärel 5-fluorouratsiil püsiinfusioonina annuses 750 mg/m² ööpäevas järgneval viiel päeval. Raviskeemi korratakse 3-nädalaste vahedega 4 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kiiritusravi.
- Induktsioonkemoterapia, millele järgneb kemoradioterapia (TAX 324)
Pea ja kaelapiirkonna lokaalselt kaugelearenenud (tehniliselt mitteresetseeritav, kirurgilise ravi võimalikkus väike, eesmärgiks organsäästlikkus) lamerakulise kartsinoomiga (SCCHN)

patsientide induktsioonraviks on dotsetakseeli soovitatav annus 75 mg/m^2 1-tunnise infusioonina 1. päeval, millele järgneb tsisplatiin annuses 100 mg/m^2 , manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiili püsiinfusioon 1000 mg/m^2 ööpäevas 1. päevast 4. päevani. Seda raviskeemi korratakse iga 3 nädala tagant 3 tsükli. Pärast keemiaravi peavad patsiendid saama kemoradioterapiat.

Tsisplatiini ja 5-fluorouratsiili annuse kohandamise kohta vt vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuse kohandamine ravi käigus

Üldised juhised

Dotsetakseeli võib manustada, kui neutrofiilide hulk on ≥ 1500 rakku/ mm^3 . Patsientidel, kellel on ravi käigus dotsetakseeliga esinenud kas palavikuga neutropeenia neutrofiilide arvuga < 500 rakku/ mm^3 rohkem kui nädala jooksul, rasked või kumulatiivsed nahareaktsioonid või raske perifeerne neuropaatia, tuleks dotsetakseeli annust vähendada annuselt 100 mg/m^2 annuseni 75 mg/m^2 ja/või annuselt 75 mg/m^2 annuseni 60 mg/m^2 . Kui need reaktsioonid jätkuvad ka 60 mg/m^2 annusega, tuleb ravi katkestada.

Rinnanäärmevähi adjuvantravi

Patsientidel, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi dotsetakseeli, doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), tuleks mõelda primaarsele profülaktikale G-CSF-ga. Patsientidel, kellel tekib palavikuga neutropeenia ja/või neutropeeniline infektsioon, tuleb kõikides järgnevates tsüklikes vähendada dotsetakseeli annust annuseni 60 mg/m^2 (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. raskusastme stomatiit, tuleb annust vähendada annuseni 60 mg/m^2 .

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga

Patsientidel, kes said algselt 75 mg/m^2 dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiiniga ja kelle trombotsüütide hulga madalaim väärtus eelmises tsükli oli $< 25\,000$ rakku/ mm^3 või patsientidel, kellel esines febriilset neutropeeniat või patsientidel, kellel ilmnesis tõsised mittehematoloogilised toksilised toimed, tuleb dotsetakseeli annust järgmistes tsüklikes vähendada annuseni 65 mg/m^2 . Tsisplatiini annuse kohandamise kohta vt vastav ravimi omaduste kokkuvõte.

Kombinatsioonravi kapetsitabiiniga

- Kapetsitabiini annuse kohandamise kohta vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Patsientidel, kellel tekib esimest korda 2. raskusastme toksilisus, mis püsib ka dotsetakseeli/kapetsitabiini järgmise manustamise ajaks, tuleb ravi edasi lükata, kuni toksilisuse raskusaste on 0...1 ning jätkata 100% algannusega.
- Patsientidel, kellel tekib teist korda 2. raskusastme toksilisus, või tekib esimest korda 3. raskusastme toksilisus mis tahes ajal ravitsükli jooksul, tuleb ravi edasi lükata kuni toksilisus raskusaste on 0...1 ning jätkata dotsetakseeli annusega 55 mg/m^2 .
- Kui toksilisus taastekib mõnes järgmises tsükli, või kui tekib 4. raskusastme toksilisus, tuleb ravi dotsetakseeliga lõpetada.

Trastuzumabi annuse kohandamise kohta lugege trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kombinatsioonravi tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Kui palavikuga neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon tekib vaatamata G-CSF manustamisele, tuleb dotsetakseeli annust vähendada annuselt 75 mg/m^2 annuseni 60 mg/m^2 . Kui seejärel tekivad tuisestunud neutropeenia episoodid, tuleb annust vähendada annuselt 60 mg/m^2 annuseni 45 mg/m^2 . 4. raskusastme trombotsütopeenia korral tuleb dotsetakseeli annust vähendada 75 mg/m^2 -lt annuseni 60 mg/m^2 . Järgnevates tsüklikes ei tohi dotsetakseeli manustada enne, kui neutrofiilide hulk on taastunud > 1500 rakuni/ mm^3 ja trombotsüütide hulk $> 100\,000$ rakuni/ mm^3 . Nende toksilisuse nähtude püsides tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4). Annuse korrigeerimise soovitused patsientidele, kes said dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (5-FU):

Toksilisus	Annuse kohandamine
3. raskusastme kõhulahtisus	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: seejärel vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. raskusastme kõhulahtisus	Esimene episood: vähendage dotsetakseeli ja 5-FU annuseid 20% võrra. Teine episood: katkestage ravi.
3. raskusastme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: vähendage 5-FU annust 20% võrra. Teine episood: lõpetage ainult 5-FU kõigis järgnevates tsüklites. Kolmas episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.
4. raskusastme stomatiit/mukosiit	Esimene episood: lõpetage ainult 5-FU kõigis järgnevates tsüklites. Teine episood: vähendage dotsetakseeli annust 20% võrra.

Tsisplatiini ja 5-fluorouratsiili annuse kohandamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Olulise tähtsusega SCCHN uuringutes soovitati tüsistunud neutropeeniaga (k.a. kauakestev neutropeenia, palavikuga neutropeenia või infektsioon) patsientidele kõigis järgnevates tsüklites manustada profülaktikaks G-CSF-i (nt 6...15. päeval).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete alusel soovitatakse dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² saavatele patsientidele, kellel on suurenenud nii transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle normivahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal range*, ULN) kui ka alkaalne fosfataas enam kui 2,5 korda kõrgem kui ULN, manustada dotsetakseeli annuses 75 mg/m² (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Patsientidele, kellel on bilirubiinisaldus vereseerumis kõrgem kui ULN ja/või ALAT ja ASAT >3,5 korda kõrgem kui ULN ning alkaalne fosfataas > 6 korda kõrgem kui ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks nendel patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui see on kindlalt näidustatud.

Kuna kliinilisse uuringusse mao adenokartsinoomi kombinatsioonraviks tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT laboratoorne väärtus oli > 1,5 x ULN koos alkaalse fosfataasi väärtusega > 2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega > 1 x ULN, ei ole nimetatud patsientide kohta soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Puuduvad andmed teistel näidustustel dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana.

Lapsed

Dotsetakseeli ohutus ja efektiivsus ei ole veel kindlaks tehtud nasofarüngaalse kartsinoomi ravis lastel vanusevahemikus 1 kuu kuni 18 eluaastat.

Dotsetakseeli kasutamine lastel pole asjakohane rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi, eesnäärmevähi, maovähi ning pea ja kaelapiirkonna vähi näidustusel, välja arvatud II ja III tüüpi vähediferentseerunud nasofarüngaalse kartsinoomi korral.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal puuduvad erijuhised ravimi kasutamiseks eakatel. Kombinatsioonravis kapetsitabiiniga on 60-aastastel või vanematel patsientidel soovitatav kapetsitabiini algannust vähendada 75%-ni (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Patsiendid, kellel ravieelne neutrofiilide hulk on <1500 rakku/mm³.

Raske maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Teiste ravimite vastunäidustused kehtivad ka dotsetakseeliga kombineerimisel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rinnanäärmevähi ja mitteväikerakk-kopsuvähi korral võib vedeliku retentsiooni esinemissagedust ja raskusastet ning ülitundlikkusreaktsioonide raskusastet vähendada premedikatsioon suukaudsete kortikosteroididega, nt 16 mg deksametasooni ööpäevas (nt 8 mg 2 korda ööpäevas) kolme päeva jooksul, alustades üks päev enne dotsetakseeli manustamist, juhul kui see ei ole vastunäidustatud. Eesnäärmevähi korral kasutatakse premedikatsiooniks deksametasooni annuses 8 mg suukaudselt 12 tundi, 3 tundi ja 1 tund enne dotsetakseeli infusiooni (vt lõik 4.2).

Hematoloogia

Dotsetakseeli kõige sagedasem kõrvaltoime on neutropeenia. Neutrofiilide madalaimate väärtuste mediaan oli 7. päeva, aga see ajavahemik võib lüheneda patsientidel, kes on eelnevalt saanud agressiivset ravi. Kõigil dotsetakseeliga ravi saavatel patsientidel tuleb sageli kontrollida täisvere analüüse. Ravi dotsetakseeliga võib jätkata, kui neutrofiilide hulk on taastunud ≥ 1500 rakuni/mm³ (vt lõik 4.2).

Dotsetakseeli ravi ajal ilmneva raske neutropeenia korral (<500 rakku/mm³ kestusega 7 päeva või kauem), soovitakse järgnevate ravikuuride ajal annust vähendada või rakendada asjakohaseid sümptomaatilisi meetmeid (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kes said raviks dotsetakseeli kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga (TCF), esines harvem palavikuga neutropeeniat ja neutropeenilist infektsiooni, kui neile manustati profülaktiliselt G-CSF. TCF-ravi saavatele patsientidele tuleks profülaktiliselt manustada G-CSF-i, vähendamaks tüsistunud neutropeenia (palavikuga neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TCF-ravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Patsientidel, kes said raviks dotsetakseeli kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga (TAC), oli palavikuga neutropeenia ja/või neutropeenilise infektsiooni tekkesagedus madalam, kui nad said esmast profülaktikat G-CSF-ga. Esmase G-CSF profülaktika peale tuleks mõelda patsientide puhul, kes saavad rinnanäärmevähi adjuvantravi TAC skeemi järgi, vähendamaks tüsistunud neutropeenia (palavikuga neutropeenia, kauakestev neutropeenia või neutropeeniline infektsioon) ohtu. TAC-ravi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Seedetrakti reaktsioonid

Neutropeeniaga patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik, eriti seedetrakti tüsistuste tekke riski tõttu. Enterokoliit võib tekkida mis tahes ajal, ehkki enamik juhte ilmnesid dotsetakseeli sisaldava raviskeemi esimese või teise tsükli ajal, ja võib põhjustada surma juba ilmnemise esimesel päeval. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varaste ilmingute osas (vt lõigud 4.2, 4.4 „Hematoloogia“ ja 4.8).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Patsiente tuleb ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida, eriti esimese ja teise infusiooni ajal. Ülitundlikkusreaktsioonid võivad ilmneda mõne minuti jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni algust, seetõttu peaksid olema käepärast hüpotensiooni ja bronhospasmi raviks vajalikud vahendid. Ülitundlikkusreaktsioonide ilmnedes ei ole vaja kergemate sümptomite, nagu nahaõhetus või paiksed nahareaktsioonid, korral ravi katkestada. Raskete reaktsioonide, nagu raske hüpotensioon, bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem, ilmnedes tuleb aga ravi dotsetakseeliga otsekohe katkestada ja rakendada vastavat ravi. Patsientidele, kellel on tekkinud raske ülitundlikkusreaktsioon, ei tohiks dotsetakseeli uuesti manustada. Patsientidel, kellel on eelnevalt tekkinud ülitundlikkusreaktsioon paklitakseelile, võib olla risk ülitundlikkusreaktsiooni tekkeks dotsetakseelile, k.a rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Neid patsiente tuleb dotsetakseeliga ravi alustamisel hoolikalt jälgida.

Nahareaktsioonid

Täheldatud on lokaalset nahaerüteemi jäsematel (peopesades ja jalataldadel) koos turse ja sellele järgneva deskvamatsiooniga. Registreeritud on raskeid sümptomeid, nagu lööve koos sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis oli dotsetakseeliga ravi katkestamise või lõpetamise põhjuseks (vt lõik 4.2).

Ravi ajal dotsetakseeliga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Patsiente tuleb teavitada tõsiste nahailmingute tunnustest ja sümptomitest ning hoolikalt jälgida. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad tunnused ja sümptomid, tuleb kaaluda dotsetakseeli manustamise lõpetamist.

Vedelikupeetus

Raske vedelikupeetusega, nt pleura efusiooni, perikardi efusiooni ja astsiidiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Respiratoorsed häired

Teatatud on ägedast respiratoorsest distress-sündroomist, interstitsiaalsest pneumooniast/ pneumoniidist, interstitsiaalsest kopsuhaigusest, kopsufibroosist ja hingamispuudulikkusest, mis võivad lõppeda surmaga. Samaaegset kiiritusravi saavatel patsientidel on teatatud kiirituspneumoniidi juhtudest.

Uute kopsusümptomite tekkimisel või nende süvenemisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida, kohe uurida ja asjakohaselt ravida. Kuni diagnoosi selgumiseni on soovitatav ravi dotsetakseeliga katkestada. Toetavate ravimeetmete varajane kasutamine võib aidata seisundit parandada. Dotsetakseeliga ravi jätkamise kasu tuleb hoolikalt hinnata.

Maksakahjustus

Dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² saavatel patsientidel, kellel on seerumi transaminaaside aktiivsus (ALAT ja/või ASAT) enam kui 1,5 korda üle ULN koos samaaegse alkaalse fosfataasi tõusuga enam kui 2,5 korda üle ULN, on suurem risk selliste raskete kõrvaltoimete tekkeks, nagu toksilised surmad, sh surmaga lõppev sepsis ja mao-seedetrakti verejooks, palavikuga neutropeenia, infektsioonid, trombotsütopeenia, stomatiit ja asteenia. Seetõttu soovitatakse maksafunktsiooni näitajate kõrgenemise korral kasutada dotsetakseeli annuses 75 mg/m² ja maksafunktsiooni näitajaid tuleb määrata enne ravi ja iga tsükli algust (vt lõik 4.2).

Patsientidele, kellel on bilirubiinisaldus vereseerumis kõrgem kui ULN ja/või ALAT ja ASAT >3,5 korda kõrgemad kui ULN koos samaaegse alkaalse fosfataasi tõusuga >6 korda üle ULN, ei saa annuse vähendamist soovitada ja dotsetakseeli ei tohiks kasutada, välja arvatud juhul, kui see on kindlalt näidustatud.

Mao adenokartsinoomi kombinatsioonravi olulise tähtsusega kliinilisse uuringusse tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga ei kaasatud patsiente, kelle ALAT ja/või ASAT laboratoorne väärtus oli >1,5 x ULN, koos alkaalse fosfataasi väärtusega >2,5 x ULN ja bilirubiini väärtusega >1 x ULN; nimetatud patsientide kohta ei saa anda soovitusi annuse kohandamiseks ning dotsetakseeli ei tohi kasutada, välja arvatud range näidustuse olemasolul. Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel kombinatsioonravi osana teistel näidustustel.

Neerukahjustus

Puuduvad andmed dotsetakseeli kasutamise kohta raske neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Närvisüsteem

Raske perifeerse neurotoksilisuse tekkides tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

Kardiaalne toksilisus

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on täheldatud südamepuudulikkuse teket, eriti pärast antratsükliini (doksorubitsiini või epirubitsiini) sisaldavat keemiaravi. Südamepuudulikkus võib olla mõõdukas kuni raske ja see võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8).

Kui patsiendile on plaanis teha kombinatsioonravi dotsetakseeli ja trastuzumabiga, peab patsiendi südame seisundit uurima. Ravi käigus (nt iga kolme kuu järel) tuleb patsiendi südamealütlust uuesti kontrollida, mis aitab leida patsiente, keda ohustab võimalik südamealütluse häire. Täpsemat informatsiooni leiate trastuzumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmias, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist on soovitatav hinnata südame seisundit.

Silma kahjustused

Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist. Nägemishäirega patsientidel tuleb kohe teostada põhjalik oftalmoloogiline uuring. Tsüstilise maakula ödeemi diagnoosimisel tuleb ravi dotsetakseeliga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.8).

Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja

Teatatud on teistest primaarsetest pahaloomulistest kasvajatest, kui dotsetakseeli manustatakse kombinatsioonis vähivastaste ravimitega, millel on teadaolevalt seos teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajatega. Teised primaarsed pahaloomulised kasvaja (k.a äge müeloidne leukeemia, müelodüsplastiline sündroom ja mitte-Hodgkini lümfoom) võivad ilmneda mitmeid kuid või aastaid pärast dotsetakseeli sisaldavat ravi. Patsiente tuleb jälgida teiste primaarsete pahaloomuliste kasvajate suhtes (vt lõik 4.8).

Muud

Nii mehed kui naised peavad ravi ajal kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ning mehed peavad jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu (vt lõik 4.6).

Tuleb vältida dotsetakseeli samaaegset kasutamist CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin ja vorikonasool) (vt lõik 4.5).

Täiendavad hoiatused seoses kasutamisega rinnanäärmevähi adjuvantraviks

Tüsistunud neutropeenia

Kui patsiendil tekib tüsistunud neutropeenia (kauakestev neutropeenia, palavikuga neutropeenia või infektsioon), tuleb mõelda G-CSF manustamisele ja annuse vähendamisele (vt lõik 4.2).

Seedetrakti reaktsioonid

Sümptomid nagu varajane kõhuvalu ja kõhupiirkonna hellus, palavik, kõhulahtisus koos kaasneva neutropeeniaga või ilma selleta võivad olla tõsise gastrointestinaalse toksilisuse varajasteks ilminguteks, vajades kohest hinnangut ja ravi.

Südame paispuudulikkus

Ravi ajal ja jälgimisperioodil tuleb patsiente jälgida südame paispuudulikkuse nähtude suhtes. Lümfiisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga patsientidel, keda raviti TAC raviskeemiga, oli südame paispuudulikkuse tekkerisk esimesel ravijärgsel aastal kõrgem (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Patsiendid, kelle lümfiisõlmehaaratuse aste on 4+

Kuna lümfiisõlmehaaratuse astme 4+ korral ei olnud haigusevaba elulemuse (*disease-free survival*, DFS) ja üldise elulemuse (*overall survival*, OS) puhul täheldatud kasu statistiliselt oluline, siis jäi TAC kasu/riski positiivne suhe lümfiisõlmehaaratuse astme 4+ korral lõppanalüüsis täielikult tõestamata (vt lõik 5.1).

Eakad

Hoiatused rinnanäärmevähi adjuvantravi korral

Andmed dotsetakseeli kasutamise kohta kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga on üle 70-aastaste patsientide ravi osas piiratud.

Hoiatused kastratsioonresistentse eesnäärmevähi korral

Eesnäärmevähi uuringus osalenud 333 patsiendist, kes said dotsetakseeli iga kolme nädala järel, olid 209 patsienti 65-aastased või vanemad ja 68 patsienti üle 75-aastased. Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga kolme nädala järel, ilmnud küünte muutused 65 aastastel või vanematel patsientidel $\geq 10\%$ kõrgema sagedusega kui noorematel patsientidel. Palavik, kõhulahtisus, anoreksia ja perifeersed tursed ilmnud $\geq 10\%$ kõrgema sagedusega 75 aastastel või vanematel patsientidel, võrreldes alla 65 aasta vanuste patsientidega.

Hoiatused hormoontundliku eesnäärmevähi korral

545 patsiendist, keda raviti dotsetakseeliga iga 3 nädala järel hormoontundliku eesnäärmevähi uuringus (STAMPEDE), oli 296 patsienti 65-aastased või vanemad ja 48 patsienti olid 75-aastased või vanemad. Dotsetakseeli rühmas teatati ülitundlikkusreaktsioonist, neutropeeniast, aneemiast, vedelikupeetusest, düspnoest ja küünte muutustest rohkem patsientidel vanuses ≥ 65 aastat, võrreldes patsientidega vanuses kuni 65 aastat. Ükski nimetatud sageduse tõus ei ületanud 10% erinevust kontrollrühmaga võrreldes. 75-aastastel või vanematel patsientidel teatati neutropeeniast, aneemiast, diarröast, düspnoest ja ülemiste hingamisteede infektsioonist suurema sagedusega (vähemalt 10% rohkem), kui noorematel patsientidel.

Hoiatused mao adenokartsinoomi korral

300 patsiendi hulgas (221 patsienti uuringu III faasi osas ja 79 patsienti II faasi osas), kes osalesid maovähi kombinatsioonravi uuringus dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga, olid 74 patsienti 65-aastased või vanemad ja 4 patsienti 75-aastased või vanemad. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli eakatel patsientidel suurem kui noorematel. 65-aastastel või vanematel patsientidel oli järgnevate kõrvaltoimete (kõik raskusastmed) esinemissagedus $\geq 10\%$ suurem kui noorematel patsientidel: letargia, stomatiit, neutropeeniline infektsioon. Eakaid, kes saavad TCF ravi, peab hoolikalt jälgima.

Abiaine (etanool)

20 mg/1 ml infusioonilahuse kontsentratsiooni vial:

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkohol), st kuni 0,395 g (0,5 ml) iga viali kohta, mis vastab 10 ml õllele või 4 ml veinile.

80 mg/4 ml infusioonilahuse kontsentratsiooni vial:

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkohol), st kuni 1,58 g (2 ml) iga viali kohta, mis vastab 40 ml õllele või 17 ml veinile.

160 mg/8 ml infusioonilahuse kontsentratsiooni vial:

Ravim sisaldab 50 mahuprotsenti etanooli (alkohol), st kuni 3,16 g (4 ml) iga viali kohta, mis vastab 80 ml õllele või 33 ml veinile.

Ravim on kahjulik alkoholsõltuvusega patsientidele.

Sellega tuleb arvestada raseduse ja imetamise ajal, laste ja kõrge riskirühma patsientide puhul, nt maksahaiguse või epilepsia korral.

Arvestada tuleb võimalike toimetega kesknärvisüsteemile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus võib mõjutada teiste ravimite toimet.

In vitro uuringud on näidanud, et dotsetakseeli metabolismi võib mõjutada selliste ainete samaaegne manustamine, mis indutseerivad, inhibeerivad või mida metaboliseerib (ja seega võib ensüümi konkureerivalt inhibeerida) tsütokroom P450–3A, nagu näiteks tsüklosporiin, ketokonasool ja erütromütsiin. Seetõttu tuleb olla tähelepanelik, ravides patsiente nende ravimitega samaaegselt, kuna eksisteerib oht märkimisväärsete koostoimete tekkeks.

CYP3A4 inhibiitoritega kombineerimisel võib dotsetakseeli kõrvaltoimete esinemissagedus suurenda tingituna biotransformatsiooni aeglustumisest. Kui CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin, indinaviir, nefasodoon, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb tagada hoolikas kliiniline jälgimine ja ravi ajal CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitoriga võib olla vajalik dotsetakseeli annuse kohandamine (vt lõik 4.4). Farmakokineetika uuringus, kus 7 patsiendile manustati dotsetakseeli koos CYP3A4 tugevatoimelise inhibiitori ketokonasooliga, vähenes märkimisväärselt, so 49% võrra, puhastumine dotsetakseelist.

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale uuriti metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel. Dotsetakseel metaboliseeritakse CYP3A4 poolt ja prednisoon indutseerib teadaolevalt CYP3A4. Prednisoonil ei täheldatud statistiliselt olulist toimet dotsetakseeli farmakokineetikale.

Dotsetakseel seondub suurel määral valkudega (>95%). Kuigi dotsetakseeli ja samaaegselt manustatud ravimite võimalikku koostoimet ei ole *in vivo* ametlikult uuritud, ei mõjutanud *in vitro* koostoime tugevalt valguga seonduvate ühenditega, nagu erütromütsiin, difenhüdramiin, propranolool, propafenoon, fenütoiin, salitsülaat, sulfametoksasool ja naatriumvalproaat dotsetakseeli seondumist valkudega. Samuti ei mõjutanud deksametasoon dotsetakseeli seondumist valkudega. Dotsetakseel ei mõjutanud digitoksiini seondumist.

Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi koosmanustamine ei mõjutanud nende farmakokineetikat. Piiratud andmed ühest kontrollimata uuringust viitasid dotsetakseeli ja karboplatiini koostoimele. Dotsetakseeliga kombineerides oli karboplatiini kliirens ligikaudu 50% kõrgem varem karboplatiini monoterapia korral täheldatust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dotsetakseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. On näidatud, et dotsetakseel on küülikutel ja rottidel nii embrüotoksiline kui ka fetotoksiline ja vähendab rottide fertiilsust. Sarnaselt teiste tsütotoksiliste ravimitega võib dotsetakseeli rasedatele manustamine põhjustada lootekahjustusi. Seetõttu ei tohi dotsetakseeli raseduse ajal kasutada, välja arvatud selge näidustuse olemasolul.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistele, keda ravitakse dotsetakseeliga, tuleb soovitada mitte rasestuda ja oma raviarsti rasestumisest viivitamatult informeerida.

Imetamine

Dotsetakseel on lipofiilne aine, kuid ei ole teada, kas see eritub inimese rinnapiima. Sellest tulenevalt, kuna imetatavatel lastel esineb kõrvaltoimete tekke oht, tuleb rinnaga toitmine ravi ajaks dotsetakseeliga katkestada.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal peab kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes oli dotsetakseelil genotoksiline toime ja dotsetakseel võib kahjustada meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

Seetõttu soovitakse dotsetakseeliga ravitavatel meestel mitte eostada last ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi ning enne ravi küsida nõu sperma konserveerimise kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Selles ravimis sisalduv alkoholi kogus ja ravimi kõrvaltoimed võivad mõjutada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsiente tuleb seetõttu hoiatada alkoholi koguse ja

ravimi kõrvaltoimete võimaliku mõju osas autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele ning soovitada mitte juhtida autot või käsitseda masinaid, kui nad kogevad ravi ajal neid kõrvaltoimeid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõikide näidustuste ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimed, mida peetakse võimalikult või tõenäoliselt seotuks dotsetakseeli manustamisega, on ilmnenu:

- 1312 ja 121 patsiendil, kes said ainsa ravimina dotsetakseeli annustes vastavalt 100 mg/m² ja 75 mg/m²;
- 258 patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli ja doksorubitsiiniga;
- 406 patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli ja tsisplatiiniga;
- 92 patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli ja trastuzumabiga;
- 255 patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli ja kapetsitabiiniga;
- 332 patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooniga (TAX 327) (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähtud);
- 1276 patsiendil (744 patsiendil uuringus TAX 316 ja 532 patsiendil uuringus GEICAM 9805), kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähtud);
- 300 mao adenokartsinoomiga patsiendi (221 patsiendil uuringu III faasi osas ja 79 patsiendil uuringu II faasi osas), kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähtud);
- 174 ja 251 pea ja kaelapiirkonna vähiga patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga (esitatud on kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvalnähtud);
- 545 patsiendil, kes said kombinatsioonravi dotsetakseeli ja prednisooni või prednisolooni ja androgeen-deprivatsiooniga (STAMPEDE uuring).

Nende kõrvalnähtude kirjeldamisel on kasutatud NCI üldisi toksilisuse kriteeriume (3. raskusaste = G3, 3...4. raskusaste = G3/4, 4. raskusaste = G4), COSTART ja MedDRA termineid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Dotsetakseeli monoterapia kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on: neutropeenia (mis oli pöörduv ja mittekumulatiivne, mediaan madalaima väärtuse saavutamiseni oli 7 päeva ja raske neutropeenia (< 500 rakku/mm³) kestuse mediaan oli 7 päeva), aneemia, alopeetsia, iiveldus, oksendamise, stomatiit, kõhulahtisus ja asteenia. Dotsetakseeli kõrvaltoimete raskusaste võib halveneda dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega.

Kombinatsioonravi kohta trastuzumabiga on esitatud kõrvalnähtud (kõik raskusastmed), mis ilmnedid $\geq 10\%$ patsientidest. Ravirühmas, kus manustati kombinatsioonravi trastuzumabiga ilmnes võrreldes dotsetakseeli monoterapiaga rohkem raskeid kõrvalnähtusid (vastavalt 40% vs 31%) ja 4. raskusastme kõrvalnähtusid (vastavalt 34% vs 23%).

Kombinatsioonravi kohta kapetsitabiiniga on esitatud sagedasemad raviga seotud kõrvalnähtud ($\geq 5\%$), mis ilmnedid III faasi uuringus rinnanäärmevähi patsientidel, kel antratsükliinravi efekt puudus (vt kapetsitabiini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kõrvalnähtud, mis tekkisid dotsetakseeliga 6 ravitsükli vältel kombinatsioonis androgeenide deprivatsiooniga koos prednisooni või prednisolooniga (STAMPEDE uuring) ning mille sagedus oli vähemalt 2% kõrgem kui kontrollrühmas, on esitatud raskusastmete kaupa vastavalt kõrvalnähtude terminoloogiliste üldkriteeriumite (CTCAE) määratlusele.

Dotsetakseelil on sageli täheldatud alljärgnevat kõrvaltoimeid.

Immuunsüsteemi häired

Ülitundlikkusreaktsioonid on üldiselt tekkinud mõni minut pärast dotsetakseeli infusiooni algust ja need olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad. Kõige sagedamini registreeritud sümptomiteks olid nahaõhetus, lööve koos sügelusega või ilma, pigistustunne rindkeres, seljavalu, düspnoe ja palavik või külmavärinad. Raskeid reaktsioone iseloomustas hüpotensioon ja/või bronhospasm või generaliseerunud lööve/erüteem (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Raske perifeerse neurotoksilisuse tekkides tuleb annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kergeid kuni mõõdukaid neurosensoorseid häireid iseloomustavad paresteesiad, düsesteesia või valu, sh põletustunne. Neuromotoorseid sümptomeid iseloomustab peamiselt nõrkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

On täheldatud pöörduvaid nahareaktsioone, mis olid üldiselt kerged kuni mõõdukad. Nahareaktsioone iseloomustas lööve, mille hulka kuulusid paiksed kolded peamiselt käe- ja jalalabadel (sh raske palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom), samuti käsivartel, näol või rindkerel. Sageli kaasnes lööbega sügelus. Lööve ilmnes enamasti ühe nädala jooksul pärast dotsetakseeli infusiooni. Harvem on registreeritud raskeid sümptomeid, nagu lööve koos sellele järgneva deskvamatsiooniga, mis harva põhjustasid dotsetakseeliga ravi katkestamise või lõpetamise (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Kuuente raskeid kahjustusi iseloomustas hüpo- või hüperpigmentatsioon ning mõnikord valu ja onühhoolüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Infusioonikoha reaktsioonid olid enamasti kerged ning kujutasid endast hüperpigmentatsiooni, põletikku, nahapunetust või -kuivust, flebiiti või ekstravasatsiooni ja veeniturset. Vedelikupeetuse juhtude hulka kuulusid perifeersed tursed ja harvem pleura efusioon, perikardi efusioon, astsiit ja kehakaalu suurenemine. Perifeersed tursed algavad enamasti alajäsemetelt ja võivad generaliseeruda kehakaalu tõusuga 3 kg võrra või rohkem. Vedelikupeetuse esinemissagedus ja raskusaste on kumuleeruvad (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi monoterapia korral dotsetakseeliga annuses 100 mg/m²

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (G3/4: 5,7%; sh sepsis ja kopsupõletik, surmajuhte 1,7%)	G4 neutropeeniaga seotud infektsioonid (G3/4: 4,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G4: 76,4%); Aneemia (G3/4: 8,9%) Palavikuga neutropeenia	Trombotsütopeenia (G4: 0,2%)	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (G3/4: 5,3%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3: 4,1%) Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 4%) Düsgeusia (raske: 0,07%)		
Südame häired		Arütmia (G3/4: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertensioon Hemorraagia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (raske: 2,7%)		
Seedetrakti häired	Stomatiit (G3/4: 5,3%) Kõhulahtisus (G3/4: 4%)	Kõhukinnisus (raske: 0,2%)	Ösofagiit (raske: 0,4%)

	Iiveldus (G3/4: 4%) Oksendamine (G3/4: 3%)	Kõhuvalu (raske: 1%) Seedetrakti verejooks (raske: 0,3%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Nahareaktsioon (G3/4: 5,9%) Küünte kahjustus (raske: 2,6%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 1,4%)	Artralgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus (raske: 6,5%) Asteenia (raske: 11,2%) Valu	Infusioonikoha reaktsioon Mittekardiaalne valu rindkeres (raske: 0,4%)	
Uuringud		G3/4: bilirubiini-sisalduse tõus veres (<5%) G3/4: alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres (<4%) G3/4: ASAT aktiivsuse tõus (<3%) G3/4: ALAT aktiivsuse tõus (<2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi monoteeraapia korral dotsetakseeliga annuses 100mg/m²

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: 3./4. astme trombotsütopeeniaga seotud veritsusepisoodid.

Närvisüsteemi häired

Kõrvaltoimete pöorduvuse andmed on olemas 35,3% patsientide kohta, kellel tekkis neurotoksilisus pärast monoteeraapiat dotsetakseeliga annuses 100 mg/m². Nähud taandusid spontaanselt 3 kuu jooksul.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: üks pöordumatu alopeetsia juht uuringu lõppedes. 73% nahareaktsioonidest olid pöorduvad 21 päeva jooksul.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Ravi katkestamise ajaks manustatud kumulatiivse annuse mediaan oli üle 1000 mg/m² ja vedelikupeetuse pöordumiseni kulunud ajavahemiku mediaan oli 16,4 nädalat (vahemik 0...42 nädalat). Premedikatsiooni saanud patsientidel oli mõõduka ja raske vedelikupeetuse algus hilisem (kumulatiivse annuse mediaan 819,9 mg/m²), võrreldes patsientidega, kes premedikatsiooni ei saanud (kumulatiivse annuse mediaan 489,7 mg/m²); aga seda on mõnedel patsientidel registreeritud ka ravi alguses.

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi monoteeraapia korral dotsetakseeliga annuses 75 mg/m²

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid (G3/4: 5%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G4: 54,2%) Aneemia (G3/4: 10,8%) Trombotsütopeenia (G4: 1,7%)	Palavikuga neutropeenia

Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3/4: 0,8%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 2,5%)
Südame häired		Arütmia (mitte raske)
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 3,3%) Stomatiit (G3/4: 1,7%) Oksendamine (G3/4: 0,8%) Kõhulahtisus (G3/4: 1,7%)	Kõhukinnisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Nahareaktsioon (G3/4: 0,8%)	Küünte kahjustus (raske: 0,8%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (raske: 12,4%) Vedelikupeetus (raske: 0,8%); Valu	
Uuringud		G3/4: vere bilirubiinisalduse tõus (<2%)

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3/4: 7,8%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G4: 91,7%) Aneemia (G3/4: 9,4%) Palavikuga neutropeenia Trombotsütopeenia (G4: 0,8%)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3/4: 1,2%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Isutus	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3: 0,4%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 0,4%)	
Südame häired		Südamepuudulikkus Arütmia (mitte raske)	
Vaskulaarsed häired			Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 5%) Stomatiit (G3/4: 7,8%) Kõhulahtisus (G3/4: 6,2%) Oksendamine (G3/4: 5%) Kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Küünte kahjustus (raske: 0,4%) Nahareaktsioon (mitte		

	raske)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (raske: 8,1%) Vedelikupeetus (raske: 1,2%) Valu	Infusioonikoha reaktsioon	
Uuringud		G3/4: bilirubiini-sisalduse tõus veres (<2,5%) G3/4: alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres (<2,5%)	G3/4: ASAT aktiivsuse tõus (<1%) G3/4: ALAT aktiivsuse tõus (<1%)

Kõrvaltoimete tabel mitteväikerakk-kopsuvähi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis tsisplatiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3/4: 5,7%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G4: 51,5%) Aneemia (G3/4: 6,9%) Trombotsütopeenia (G4: 0,5%)	Palavikuga neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (G3/4: 2,5%)		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus		
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3: 3,7%) Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 2%)		
Südame häired		Arütmia (G3/4: 0,7%)	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon (G3/4: 0,7%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 9,6%) Oksendamine (G3/4: 7,6%) Kõhulahtisus (G3/4: 6,4%) Stomatiit (G3/4: 2%)	Kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Küünte kahjustus (raske: 0,7%) Nahareaktsioon (G3/4: 0,2%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (raske: 0,5%)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenial (raske: 9,9%) Vedelikupeetus (raske: 0,7%) Palavik (G3/4: 1,2%)	Infusioonikoha reaktsioon Valu	
Uuringud		G3/4: bilirubiini-sisalduse tõus veres	G3/4: ASAT aktiivsuse tõus (0,5%)

		(2,1%) G3/4: ALAT aktiivsuse tõus (1,3%)	G3/4: alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres (0,3%)
--	--	--	--

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi ravimisel dotsetakseeli annusega 100 mg/m² kombinatsioonis trastuzumabiga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3/4: 32%) Palavikuga neutropeenia (sh palaviku ja antibiootikumide manustamisega seotud neutropeenia) või neutropeeniline sepsis	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isutus	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	
Närvisüsteemi häired	Paresteesiad Peavalu Düsgeusia Hüpesteesia	
Silma kahjustused	Pisaraerituse suurenemine Konjunktiviit	
Südame häired		Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Lümfitorse	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninaverejooks Kõri-neelupiirkonna valu Nasofarüüngiit Düspnoe Köha Rinorröa	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine Kõhukinnisus Stomatiit Düspepsia Kõhuvalu	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Erüteem Lööve Küünte kahjustused	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia Artralgia Jäsemevalu Luuv valu Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia Perifeersed tursed Püreeksia Jõuetus Limaskesta põletik Valu Gripilaadne haigestumine Valu rindkeres Külmavärinad	Letargia
Uuringud	Kehakaalu tõus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi ravimisel dotsetakseeli annusega 100 mg/m² kombinatsioonis trastuzumabiga

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: hematoloogiline toksilisus oli suurem patsientidel, kes said trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes ainult dotsetakseeli saanutega (NCI-CTC kriteeriumite alusel esines 3./4. astme neutropeeniat 32% versus 22%). Tuleb märkida, et tõenäoliselt on seda alahinnatud, sest dotsetakseeli monoterapia annusega 100 mg/m² põhjustab teadaolevalt neutropeeniat 97% patsientidest, sellest 76% 4. raskusastmega, võttes aluseks vererakkude arvu madalaimad väärtused. Ka palavikuga neutropeenia/neutropeenilise sepsise esinemissagedus oli Herceptin'i ja dotsetakseeliga ravitud patsientidel suurenenud (23% versus 17% ainult dotsetakseeli saanud patsientidel).

Südame häired

Sümptomaatilist südamepuudulikkust registreeriti 2,2% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest, võrreldes 0% dotsetakseeli monoterapia korral. 64% dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi saanud patsientidest ja 55% dotsetakseeli monoterapiat saanud patsientidest olid eelneva adjuvantravina saanud antratsükliin.

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis kapetsitabiiniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid		Suuõõne kandidiaas (G3/4: < 1%)
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3/4: 63%) Aneemia (G3/4: 10%)	Trombotsütopeenia (G3/4: 3%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3/4: 1%) Söögiisu vähenemine	Dehüdratsioon (G3/4: 2%)
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (G3/4: < 1%) Paresteesiad (G3/4: < 1%)	Pearinglus Peavalu (G3/4: < 1%) Perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Pisaraerituse suurenemine	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Neelu-kõripiirkonna valu (G3/4: 2%)	Düspnoe (G3/4: 1%) Kõha (G3/4: < 1%) Ninaverejooks (G3/4: < 1%)
Seedetrakti häired	Stomatiit (G3/4: 18%) Kõhulahtisus (G3/4: 14%) Iiveldus (G3/4: 6%) Oksendamine (G3/4: 4%) Kõhukinnisus (G3/4: 1%) Kõhuvalu (G3/4: 2%) Düspepsia	Ülakõhuvalu Suukuivus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Palmoplantaarse düsesteesia sündroom (G3/4: 24%) Alopeetsia (G3/4: 6%) Küünte kahjustused (G3/4: 2%)	Dermatiit Erütematoosne lööve (G3/4: < 1%) Küünte värvuse muutused Onühhholüüs (G3/4: 1%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (G3/4: 2%) Artralgia (G3/4: 1%)	Jäsemevalu (G3/4: < 1%) Seljavalu (G3/4: 1%)
Üldised häired ja	Asteenia (G3/4: 3%)	Letargia

manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia (G3/4: 1%); Jõuetus/nõrkus (G3/4: 5%); Perifeersed tursed (G3/4: 1%)	Valu
Uuringud		Kehakaalu langus G3/4: bilirubiinisalduse tõus veres (9%)

Kõrvaltoimete tabel kastratsiooniresistentse metastaatilise eesnäärmevähi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3/4: 3,3%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3/4: 32%) Aneemia (G3/4: 4,9%)	Trombotsütopeenia (G3/4: 0,6%) Palavikuga neutropeenia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3/4: 0,6%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3/4: 0,6%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3/4: 1,2%) Düsgeusia (G3/4: 0%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 0%)
Silma kahjustused		Pisaraerituse suurenemine (G3/4: 0,6%)
Südame häired		Südame vasaku vatsakese funktsiooni langus (G3/4: 0,3%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Ninaverejooks (G3/4: 0%) Düspnoe (G3/4: 0,6%) Köha (G3/4: 0%)
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 2,4%); Kõhulahtisus (G3/4: 1,2%) Stomatiit/farüngiit (G3/4: 0,9%) Oksendamine (G3/4: 1,2%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Küünte kahjustus (mitte raske)	Eksfoliatiivne lööve (G3/4: 0,3%)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia (G3/4: 0,3%) Müalgia (G3/4: 0,3%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Jõuetus (G3/4: 3,9%) Vedelikupeetus (raske: 0,6%)	

Kõrvaltoimete tabel kõrge riskiga lokaalselt levinud või metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis prednisooni või prednisolooni ja androgeen-deprivatsiooniga (STAMPEDE uuring)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3/4: 12 %) Aneemia Febriilne neutropeenia (G3/4: 15%)	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3/4: 1%)
Endokriinsüsteemi häired		Diabeet (G3/4: 1%)
Ainevahetus- ja toitumishäired		Anoreksia

Psühhiaatrilised häired	Unetus (G3: 1%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (≥G3: 2%) ^a Peavalu	Pearinglus
Silma kahjustused		Hägune nägemine
Südame häired		Hüpotensioon (G3: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe (G3: 1%) Kõha (G3: 0%) Ülemiste hingamisteede infektsioon (G3: 1%)	Farüngiit (G3: 0%)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus (G3: 3%) Stomatiit (G3: 0%) Kõhukinnisus (G3: 0%) Iiveldus (G3: 1%) Düspepsia Kõhuvalu (G3: 0%) Kõhugaasid	Oksendamine (G3: 1%)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (G3: 3%) ^a Küünte muutused (G3: 1%)	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3/4: 2%) Gripilaadsed sümptomid (G3: 0%) Asteenia (G3: 0%) Vedelikupeetus	Palavik (G3: 1%) Suu kandidiaas Hüpokaltseemia (G3: 0%) Hüpofosfateemia (G3/4: 1%) Hüpokaleemia (G3: 0%)

^a GETUG AFU15 uuringust

Kõrvaltoimete tabel rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805) - koondandmed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3/4: 2,4%) Neutropeeniline infektsioon (G3/4: 2,6%)		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (G3/4: 3%) Neutropeenia (G3/4: 59,2%) Trombotsütopeenia (G3/4: 1,6%) Palavikuga neutropeenia (G3/4: NA)		
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (G3/4: 0,6%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3/4: 1,5%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia (G3/4: 0,6%)	Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 0%)	Sünkoop (G3/4: 0%) Neurotoksilisus (G3/4: 0%)

	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3/4: <0,1%)		0%) Unisus (G3/4: 0%)
Silma kahjustused	Konjunktiviit (G3/4: <0,1%)	Pisaraerituse suurenemine (G3/4: <0,1%)	
Südame häired		Arütmia (G3/4: 0,2%)	
Vaskulaarsed häired	Kuumahood (G3/4: 0,5%)	Hüpotensioon (G3/4: 0%) Flebiit (G3/4: 0%)	Lümfitorse (G3/4: 0%)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha (G3/4: 0%)	
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 5,0%) Stomatiit (G3/4: 6,0%) Oksendamine (G3/4: 4,2%) Kõhulahtisus (G3/4: 3,4%) Kõhukinnisus (G3/4: 0,5%)	Kõhuvalu (G3/4: 0,4%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (püsiv: <3%) Nahakahjustus (G3/4: 0,6%) Küünte kahjustused (G3/4: 0,4%)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia (G3/4: 0,7%) Artralgia (G3/4: 0,2%)		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa (G3/4: NA)		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia (G3/4: 10,0%) Püreeksia (G3/4: NA) Perifeersed tursed (G3/4: 0,2%)		
Uuringud		Kehakaalu suurenemine (G3/4: 0%) Kehakaalu vähenemine (G3/4: 0,2%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus rinnanäärmevähi adjuvantravi korral dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga lümfisõlm-siiretega patsientidel (TAX 316) ja lümfisõlm-siireteta patsientidel (GEICAM 9805)

Närvisüsteemi häired

Uuringus TAX316 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil 84 patsiendil (11,3%) TAC ravirühmas ja 15 patsiendil (2%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 8 aastat), täheldati kestva perifeerset sensoorset neuropaatiat 10 patsiendil (1,3%) TAC ravirühmas ja 2 patsiendil (0,3%) FAC ravirühmas.

Uuringus GEICAM 9805 algas perifeerne sensoorne neuropaatia raviperioodil ja jätkus jälgimisperioodil 10 patsiendil (1,9%) TAC ravirühmas ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestva perifeerset sensoorset neuropaatiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravirühmas ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravirühmas.

Südame häired

TAX316 uuringu TAC ravirühma 26 patsiendil (3,5%) ja FAC ravirühma 17 patsiendil (2,3%) tekkis südame paispuudulikkus. Kõikidel patsientidel, va üks patsient igast ravirühmast, diagnoositi südame paispuudulikkus enam kui 30 päeva pärast ravi lõppu. Kaks patsienti TAC ravirühmast ja 4 patsienti FAC ravirühmast surid südamepuudulikkuse tõttu.

GEICAM 9805 uuringu järelkontrolliperioodil tekkis südame paispuudulikkus 3 patsiendil (0,6%) TAC ravirühmas ja 3 patsiendil (0,6%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpuks (tegelik mediaanne jälgimisperiood 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud ühelgi TAC ravirühma patsiendil südame paispuudulikkust ning TAC ravirühma üks patsient suri dilateeruva kardiomiopaatia tõttu; kestvat südame paispuudulikkust täheldati 1 patsiendil (0,2%) FAC ravirühmas.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

TAX 316 uuringus registreeriti keemiaravi lõpust kuni järelkontrolli perioodini kestvat alopeetsiat 687 patsiendil 744-st (92,3%) TAC ravirühmas ja 645 patsiendil 736-st (87,6%) FAC ravirühmas.

Järelkontrolli perioodi lõpus (järelkontrolli perioodi mediaan kestus oli 8 aastat) täheldati jätkuvat alopeetsiat 29 patsiendil (3,9%) TAC rühmas ja 16 patsiendil (2,2%) FAC rühmas.

GEICAM 9805 uuringus püsis alopeetsia, mis algas raviperioodil, järelkontrolliperioodini ning selle jätkumist täheldati 49 patsiendil (9,2%) TAC ravirühmas ja 35 patsiendil (6,7%) FAC ravirühmas.

Uuringuravimiga seotud alopeetsia tekkis või süvenes järelkontrolliperioodil 42 patsiendil (7,9%) TAC ravirühmas ja 30 patsiendil (5,8%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvat alopeetsiat 3 patsiendil (0,6%) TAC ravirühmas ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravirühmas.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Uuringus TAX316 teatati amenorröast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu, 202 patsiendil 744-st (27,2%) TAC ravirühmas ja 125 patsiendil 736-st (17,0%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati jätkuvat amenorröad 121 patsiendil 744-st (16,3%) TAC ravirühmas ja 86 patsiendil 736-st (11,7%) FAC ravirühmas.

GEICAM 9805 uuringus püsis amenorröa, mis algas raviperioodil, järelkontrolliperioodini ning selle jätkumist täheldati 18 patsiendil (3,4%) TAC ravirühmas ja 5 patsiendil (1,0%) FAC ravirühmas.

Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) täheldati kestvat amenorröad 7 patsiendil (1,3%) TAC ravirühmas ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravirühmas.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Uuringus TAX316 teatati perifeersest tursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu, 119 patsiendil 744-st (16,0%) TAC ravirühmas ja 23 patsiendil 736-st (3,1%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) püsis perifeerne turse 19 patsiendil (2,6%) TAC ravirühmas ja 4 patsiendil (0,5%) FAC ravirühmas.

Uuringus TAX316 teatati lümfitursest, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu, 11 patsiendil 744-st (1,5%) TAC ravirühmas ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvat lümfiturset 6 patsiendil (0,8%) TAC ravirühmas ja 1 patsiendil (0,1%) FAC ravirühmas.

Uuringus TAX316 teatati asteniast, mis algas raviperioodil ja püsis jälgimisperioodil, pärast keemiaravi lõppu, 236 patsiendil 744-st (31,7%) TAC ravirühmas ja 180 patsiendil 736-st (24,5%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (tegelik mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) täheldati kestvat asteniast 29 patsiendil (3,9%) TAC ravirühmas ja 16 patsiendil (2,2%) FAC ravirühmas.

Uuringus GEICAM 9805 püsis perifeerne turse, mis algas raviperioodil, jälgimisperioodil 4 patsiendil (0,8%) TAC ravirühmas ja 2 patsiendil (0,4%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus (mediaanne jälgimisaeg 10 aastat ja 5 kuud) ei olnud perifeerset turset ühelgi patsiendil (0%) TAC ravirühmas ja selle püsimumist täheldati 1 patsiendil (0,2%) FAC ravirühmas.

Lümfiturse, mis algas raviperioodil, püsis jälgimisperioodil 5 patsiendil (0,9%) TAC ravirühmas ja 2 patsiendil (0,4%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus täheldati lümfiturse püsimumist 4 patsiendil (0,8%) TAC ravirühmas ja 1 patsiendil (0,2%) FAC ravirühmas.

Raviperioodil alanud ja jälgimisperioodil kestva asteenia jätkumist täheldati 12 patsiendil (2,3%) TAC ravirühmas ja 4 patsiendil (0,8%) FAC ravirühmas. Jälgimisperioodi lõpus täheldati asteenia püsimist 2 patsiendil (0,4%) TAC ravirühmas ja 2 patsiendil (0,4%) FAC ravirühmas.

Äge leukeemia/müelodüsplastiline sündroom

Pärast TAX316 uuringu 10-aastast järelkontrolli perioodi registreeriti ägedat leukeemiat TAC ravirühmas 3 patsiendil 744-st (0,4%) ja FAC ravirühmas 1 patsiendil 736-st (0,1%). Ägeda müeloidse leukeemia tõttu suri jälgimisperioodil (mediaanne jälgimisaeg 8 aastat) 1 patsient (0,1%) TAC ravirühmas ja 1 patsient (0,1%) FAC ravirühmas. Müelodüsplastilist sündroomi registreeriti 2 patsiendil 744-st (0,3%) TAC ravirühmas ja 1 patsiendil 736-st (0,1%) FAC ravirühmas. GEICAM 9805 uuringu 10-aastase järelkontrolliperioodi lõpuks tekkis äge leukeemia 1 patsiendil 532-st (0,2%) TAC ravirühmas. FAC ravirühmas ei registreeritud ühtegi juhtu. Kummagi ravirühma patsientidel ei diagnoositud ühtki müelodüsplastilise sündroomi juhtu.

Neutropeenilised tüsistused

Alljärgnevast tabelist ilmneb, et 4. raskusastme neutropeenia, palavikuga neutropeenia ja neutropeeniliste infektsioonide esinemissagedus oli väiksem patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga pärast selle kohustuslikuks muutmist GEICAM uuringu TAC ravirühmas.

Neutropeenilised tüsistused TAC-ravi saanud patsientidel koos esmase G-CSF-profülaktikaga või ilma (GEICAM 9805)

	Ilma esmase G-CSF profülaktikata (n = 111) n (%)	Koos esmase G-CSF profülaktikaga (n = 421) n (%)
Neutropeenia (3. raskusaste)	104 (93,7)	135 (32,1)
Palavikuga neutropeenia	28 (25,2)	23 (5,5)
Neutropeeniline infektsioon	14 (12,6)	21 (5,0)
Neutropeeniline infektsioon (3...4. raskusaste)	2 (1,8)	5 (1,2)

Kõrvaltoimete tabel mao adenokartsinoomi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis tsispaltiini ja 5-fluorouratsiiliga

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Neutropeeniline infektsioon Infektsioon (G3/4: 11,7%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia (G3/4: 20,9%) Neutropeenia (G3/4: 83,2%) Trombotsütopeenia (G3/4: 8,8%) Palavikuga neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (G3/4: 1,7%)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3/4: 11,7%)	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3/4: 8,7%)	Pearinglus (G3/4: 2,3%) Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 1,3%)
Silma kahjustused		Pisaraerituse suurenemine (G3/4: 0%)
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus (G3/4: 0%)
Südame häired		Arütmia (G3/4: 1,0%)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus (G3/4: 19,7%) Iiveldus (G3/4: 16%) Stomatiit (G3/4: 23,7%)	Kõhukinnisus (G3/4: 1,0%) Seedetrakti valu (G3/4: 1,0%) Ösofagiit/düsfaagia/odünofaagia

	Oksendamine (G3/4: 14,3%)	(G3/4: 0,7%)
Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Alopeetsia (G3/4: 4,0%)	Lööve, sügelus (G3/4: 0,7%) Küünte kahjustused (G3/4: 0,7%) Naha ekfoliatsioon (G3/4: 0%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3/4: 19,0%) Palavik (G3/4: 2,3%) Vedelikupeetus (raske/eluohtlik: 1%)	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus mao adenokartsinoomi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis tsisplatiini ja 5-fluorouratsiiliga

Vere ja lümfisüsteemi häired

Palavikuga neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon tekkisid vastavalt 17,2% ja 13,5% patsientidest sõltumata G-CSF manustamisest. G-CSF-i manustati sekundaarseks profülaktikaks 19,3% patsientidele (10,7% tsüklistest). Palavikuga neutropeenia ja neutropeeniline infektsioon tekkisid vastavalt 12,1% ja 3,4% patsientidest, kellele manustati profülaktiliselt G-CSF-i ning vastavalt 15,6% ja 12,9% patsientidest, kes ei saanud profülaktiliselt G-CSF-i (vt lõik 4.2).

Kõrvaltoimete tabel pea ja kaelapiirkonna vähi ravimisel dotsetakseeli annusega 75 mg/m² kombinatsioonis tsispaltiini ja 5-fluorouratsiiliga

- Induktsioonkemoterapia, millele järgnes radioterapia (TAX 323)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3/4: 6,3%) Neutropeeniline infektsioon		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvajavalu (G3/4: 0,6%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3/4: 76,3%) Aneemia (G3/4: 9,2%) Trombotsütopeenia (G3/4: 5,2%)	Palavikuga neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (mitte raske)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3/4: 0,6%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/parosmia Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3/4: 0,6%)	Pearinglus	
Silma kahjustused		Pisaraerituse suurenemine Konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmise kahjustus	
Südame häired		Südamelihase isheemia (G3/4: 1,7%)	Arütmia (G3/4: 0,6%)
Vaskulaarsed häired		Venoossed häired (G3/4: 0,6%)	

Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 0,6%) Stomatiit (G3/4: 4,0%) Kõhulahtisus (G3/4: 2,9%) Oksendamine (G3/4: 0,6%)	Kõhukinnisus Ösofagiit/düsfaagia/ odünofaagia (G3/4: 0,6%) Kõhuvalu Düspepsia Seedetrakti verejooks (G3/4: 0,6%)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (G3/4: 10,9%)	Sügelev lööve Kuiv nahk Naha eksfoliatsioon (G3/4: 0,6%)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (G3/4: 0,6%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3/4: 3,4%) Püreeksia (G3/4: 0,6%) Vedelikupeetus Tursed		
Uuringud		Kehakaalu tõus	

- Induktsioonkemoterapia, millele järgnes kemoradioterapia (TAX 324)

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sageli esinevad kõrvaltoimed	Sageli esinevad kõrvaltoimed	Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (G3/4: 3,6%)	Neutropeeniline infektsioon	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		Kasvajavalu (G3/4: 1,2%)	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia (G3/4: 83,5%) Aneemia (G3/4: 12,4%) Trombotsütopeenia (G3/4: 4,0%) Palavikuga neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia (G3/4: 12,0%)		
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%) Perifeerne sensoorne neuropaatia (G3/4: 1,2%)	Pearinglus (G3/4: 2,0%) Perifeerne motoorne neuropaatia (G3/4: 0,4%)	
Silma kahjustused		Pisaraerituse suurenemine	Konjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kuulmise kahjustus (G3/4: 1,2%)		
Südame häired		Arütmia (G3/4: 2,0%)	Müokardi isheemia
Vaskulaarsed häired			Venoossed häired
Seedetrakti häired	Iiveldus (G3/4: 13,9%) Stomatiit (G3/4: 20,7%) Oksendamine (G3/4: 8,4%)	Düspepsia (G3/4: 0,8%) Valu seedetraktis (G3/4: 1,2%) Seedetrakti verejooks (G3/4: 0,4%)	

	Kõhulahtisus (G3/4: 6,8%) Ösofagiit/düsfaagia/ odünofaagia (G3/4: 12,0%) Kõhukinnisus (G3/4: 0,4%)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia (G3/4: 4,0%) Sügelev lööve	Kuiv nahk Deskvamatsioon	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia (G3/4: 0,4%)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Letargia (G3/4: 4,0%); Püreksia (G3/4: 3,6%); Vedelikupeetus (G3/4: 1,2%); Tursed (G3/4: 1,2%)		
Uuringud	Kehakaalu langus		Kehakaalu tõus

Turuletulekujärgne kogemus

Hea-, pahaloolumised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Teatatud on teistest primaarsetest pahaloolumulistest kasvajatest (sagedus teadmata), k.a mitte-Hodgkini lümfoom, kui dotsetakseeli kasutatakse kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega, millel on teadaolevalt seos teiste primaarsete pahaloolumuliste kasvajatega. Rinnavähi kesketes kliinilistes uuringutes on dotsetakseeli manustamisel kombinatsioonis doksorubitsiini ja tsüklofosfamidiiga teatatud ägeda müeloidse leukeemia ja müelodüsplastilise sündroomi tekkest (sagedus aeg-ajalt).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Registreeritud on luuüdi supressiooni ja teisi hematoloogilisi kõrvaltoimeid. Teatatud on ka dissemineeritud intravaskulaarse koagulatsiooni (DIK) tekkest, sageli seoses sepsise või hulgiorganpuudulikkusega.

Immuunsüsteemi häired

Registreeritud on mõned anafülaktilise šoki juhud, mis mõnikord lõppesid surmaga. Dotsetakseeli kasutamisel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest (sagedus teadmata) patsientidel, kellel on varem olnud ülitundlikkusreaktsioone paklitakseelile.

Närvisüsteemi häired

Harvadel juhtudel on dotsetakseeli manustamisega seoses täheldatud krampe või transitoorset teadvusekadu. Need reaktsioonid esinevad mõnikord ravimpreparaadi infusiooni ajal.

Silma kahjustused

Väga harva on registreeritud mööduvat nägemishäiret (sähvatused, sähviv valgus, skotoomid), mis enamasti esinevad ravimi infusiooni ajal ning on seotud ülitundlikkusreaktsioonidega. Need olid infusiooni katkestamise korral pöörduva iseloomuga. Harva on registreeritud suurenenud pisaraeritusest koos konjunktiviidiga või ilma, nagu ka pisarajuha obstruktsiooni tagajärjel tekkinud ülemäärast pisaratevoolu. Dotsetakseeliga ravitud patsientidel on teatatud tsüstilisest maakula ödeemist.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harva on teatatud ototoksilisusest, kuulmise kahjustusest ja/või kuulmise kadumisest.

Südame häired

Harvadel juhtudel on registreeritud müokardi infarkti.

Patsientidel, keda on ravitud dotsetakseeliga osana kombinatsioonravist, mis sisaldab doksorubitsiini, 5-fluorouratsiili ja/või tsüklofosfamiidi, on teatatud ventrikulaarsest arütmiasst, k.a ventrikulaarsest tahhükardiast (sagedus teadmata), mis mõnikord on lõppenud surmaga.

Vaskulaarsed häired

Harva on teatatud venoosse trombemboolia juhtudest.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud ägedast respiratoorse distressi-sündroomist ning interstitsiaarse pneumoonia/pneumoniidi, interstitsiaalse kopsuhaiguse, pulmonaalse fibroosi ja hingamispuudulikkuse juhtudest, mis mõnikord lõppesid surmaga. Harvadel juhtudel on registreeritud radiatsioonipneumoniidi teket patsientidel, kes saavad samaaegset kiiritusravi.

Seedetrakti häired

Teatatud on enterokoliidi, k.a koliidi, isheemilise koliidi ja neutropeenilise enterokoliidi harvade juhtudest, mis võivad lõppeda surmaga (sagedus teadmata).

Teatatud on harva esinenud dehüdratsioonist seedetrakti kõrvaltoimete tõttu, sealhulgas enterokoliidi ja seedetrakti perforatsiooni tagajärjel. Harvadel juhtudel on teatatud iileusest ja sooleobstruktsioonist.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harva on teatatud hepatiidi juhtudest, mis vahel on surmaga lõppenud, ennekõike eelneva maksakahjustusega patsientidel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Dotsetakseeli manustamisel on tekkinud naha erütematoosne luupus, bulloossed lööbed, nagu multiformne erütem ning rasked naha kõrvaltoimed, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos. Dotsetakseeliga on teatatud sklerodermia-sarnastest muutustest, millele tavaliselt eelneb perifeerne lümfiteeruse. Teatatud on püsivast alopeetsiast (sagedus teadmata).

Neerude ja kuseteede häired

Täheldatud on neerufunktsiooni langust ja neerupuudulikkust. Ligikaudu 20% juhtudest puudusid ägeda neerupuudulikkuse riskifaktorid, nagu nefrotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine ja seedetrakti häired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harva on teatatud kiiritusdermatiidist.

Eelneva ekstravasatsiooni kohas on täheldatud süstekoha reaktsiooni taastekkimist (*site recall reaction*; nahareaktsiooni kordumine eelneva ekstravasatsiooni kohas pärast dotsetakseeli manustamist teise süstekohta) (sagedus teadmata).

Vedelikupeetusega ei kaasnenud ägeda oliguuria või hüpotensiooni episoodide. Harva on teatatud dehüdratsioonist ja kopsutursest.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teatatud on elektrolüütide tasakaaluhäire juhtudest. Teatatud on hüponatreemia juhtudest, enamasti seotud dehüdratsiooni, oksendamise ja pneumooniaga. On täheldatud hüpokaleemiat, hüpomagneseemiat ja hüpokaltseemiat, tavaliselt seoses seedetrakti häiretega ja eriti kõhulahtisusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise juhtumeid on kirjeldatud vähe. Dotsetakseeli üleannustamise puhuks ei ole teada ühtegi antidooti.

Sümptomid

Üleannustamise korral võib eeldada kõrvalnähtude ägenemist. Üleannustamise esmased eeldatavad tüsistused on luuüdi supressioon, perifeerne neurotoksilisus ja mukosiit.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb patsient hospitaliseerida spetsialiseeritud osakonda ja hoolikalt jälgida tema elulisi funktsioone.

Üleannustamise korral tuleb patsientidele manustada raviks G-CSF niipea kui üleannustamine avastatakse. Vajadusel rakendada teisi asjakohaseid sümptomaatilise ravi meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, taksaanid, ATC-kood: L01CD02

Toimemehhanism

Dotsetakseel on kasvajavastane aine, mis toimib soodustades tubuliini liitumist stabiilsetesse mikrotoobulitesse ja inhibeerides nende eraldumist, põhjustades vaba tubuliini olulise vähenemise. Dotsetakseeli sidumine mikrotoobulitesse ei muuda protofilamentide arvu.

In vitro on näidatud, et dotsetakseel lõhub rakkudes nende mitootiliste ja interfaasi funktsioonide jaoks eluliselt vajaliku mikrotubulaarse võrgustiku.

Farmakodünaamilised toimed

On leitud, et dotsetakseel on *in vitro* tsütotoksiline erinevate hiire ja inimese kasvajakude liinide suhtes ning samuti inimese värskelt väljalõigatud kasvajakude suhtes klonogeensetes analüüsides. Dotsetakseel saavutab kõrge rakusisese kontsentratsiooni ning püsib kaua rakus. Lisaks sellele on leitud, et dotsetakseel on aktiivne osade, kuid mitte kõigi rakukultuuride suhtes, mis üleekspressivad multi-ravimresistentse geeni poolt kodeeritud p-glükoproteiini. *In vivo* on dotsetakseel rakutsüklist sõltumatu ja eksperimentaalsetes mudelites iseloomustab teda lai kasvajavastane aktiivsus erinevate kauglearenenud hiire ja inimese siirdatud kasvajate suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rinnanäärmevähk

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiitsiini ja tsüklofosfamiidiga: adjuvantravi

Lümfisõlm-siiretega operaabelse rinnanäärmevähiga patsiendid (TAX 316)

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist operaabelse lümfisõlm-siiretega rinnanäärmevähiga adjuvantraviks patsientidel, kelle KPS on $\geq 80\%$ ja vanus on 18...70 aastat. Pärast patsientide stratifitseerimist lümfisõlmede haaratuse alusel (1...3, 4+), randomiseeriti 1491 patsienti 2 ravirühma: TAC ravirühm, kellele manustati dotsetakseeli 75 mg/m² 1 tund pärast 50 mg/m² doksorubiitsiini ja 500 mg/m² tsüklofosfamiidi või FAC ravirühm, kellele manustati 50 mg/m² doksorubiitsiini ning seejärel fluorouratsiili annuses 500 mg/m² ja tsüklofosfamiidi annuses 500 mg/m². Mõlemas raviskeemis oli 6 ravitsükli 3–nädalaste vahedega. Dotsetakseeli manustati 1–tunnise veeninfusioonina, kõik ülejäänud ravimid manustati intravenoosse boolussüstena tsükli esimesel päeval. Patsientidele, kellel tekkis komplitseeritud neutropeenia (palavikuga neutropeenia, kauakestev neutropeenia või infektsioon), manustati sekundaarse profülaktikana G-CSF-i. TAC ravirühma patsientidele manustati antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg suu kaudu 2 korda ööpäevas või samaväärset antibiootikumi 10 päeva alates iga ravitsükli 5. päevast. Mõlema ravirühma östrogeen- ja/või progesteronretseptor-positiivsetele patsientidele manustati pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg ööpäevas kuni 5 aasta jooksul. Vastavalt osalenud ravikeskustes kehtivatele juhiste määrati adjuvantne kiiritusravi 69%

patsientidest TAC ravirühmas ja 72% patsientidest FAC ravirühmas. Teostati kaks vaheanalüüsi ja üks lõppanalüüs. Esimene vaheanalüüs oli planeeritud 3 aastat pärast poolte uuritavate kaasamist uuringusse. Teine vaheanalüüs tehti pärast 400 haigusvaba elulemusjuhu registreerimist, mille tulemusena oli järelkontrolli kestuse mediaan 55 kuud. Lõppanalüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10. aasta järelkontrollivisiidini (välja arvatud DFS juhud või kui patsiendid langesid järelkontrollist varem välja). Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli haigusevaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) ja teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Lõppanalüüs tehti järelkontrolli tegeliku mediaankestusega 96 kuud. TAC ravirühmas oli haigusevaba elulemus märkimisväärselt pikem võrreldes FAC ravirühmaga. 10 aasta jooksul oli retsidiivide esinemissagedus TAC ravirühmas oluliselt madalam kui FAC ravirühmas (vastavalt 39% *versus* 45%), st absoluutse riski vähenemine 6% ($p = 0,0043$). Üldine elulemus oli 10. aastal TAC ravirühmas samuti oluliselt suurem kui FAC ravirühmas (vastavalt 76% *versus* 69%), st surmariski absoluutne vähenemine 7% võrra ($p = 0,002$). Lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral ei olnud haigusevaba elulemuse (DFS) ja üldise elulemuse (OS) puhul täheldatud kasu statistiliselt oluline, mistõttu jäi TAC kasu/riski positiivne suhe lümfisõlmede haaratuse astme 4+ korral lõppanalüüsis täielikult tõestamata.

Üldiselt näitavad uuringutulemused TAC-i kasu/riski suhte positiivsust FAC suhtes.

TAC ravirühma patsientide alarühmi analüüsiti prospektiivselt määratud olulisemate prognostiliste faktorite osas:

Patsientide alarühm	Patsientide hulk	Haigusevaba elulemus			Üldine elulemus		
		Riskide suhe*	95% CI	p =	Riskide suhe*	95% CI	p =
Lümfisõlmede haaratus							
Kokku	745	0,80	0,68...0,93	0,0043	0,74	0,61...0,90	0,0020
1...3	467	0,72	0,58...0,91	0,0047	0,62	0,46...0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70...1,09	0,2290	0,87	0,67...1,12	0,2746

*riskide suhe alla 1 näitab, et haigusevaba ja üldine elulemus TAC ravirühmas on pikemad kui FAC ravirühmas.

Lümfisõlm-siireteta operaabelse rinnanäärmevähiga patsiendid, kellel on näidustatud keemiaravi (GEICAM 9805)

Mitmekeskuselise avatud randomiseeritud uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist operaabelse, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähi adjuvantraviks patsientidel, kellele on näidustatud keemiaravi. 1060 patsienti, kellel oli operaabelne, lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähk koos kõrge riskiga retsidiivi tekkeks vastavalt St. Galleni 1998. a. kriteeriumitele (tuumori suurus >2 cm ja/või negatiivsed ER ja PR ja/või kõrge histoloogiline/nukleaarne aste (2...3. aste) ja/või vanus <35 aastat), randomiseeriti saama adjuvantravi dotsetakseeliga annuses 75 mg/m², manustatuna 1 tund pärast 50 mg/m² doksorubiini ja 500 mg/m² tsüklofosfamiidi manustamist (539 patsienti TAC ravirühmas) või doksorubiiniga annuses 50 mg/m², koos järgneva 500 mg/m² fluorouratsiili ja 500 mg/m² tsüklofosfamiidi manustamisega (521 patsienti FAC ravirühmas). Kumbagi raviskeemi manustati 3-nädalase vahetega 6 tsükli. Dotsetakseeli manustati 1-tunnise infusioonina; kõiki muid ravimeid manustati intravenoosselt 3-nädalase ravitsükli 1. päeval. Esmane profülaktika G-CSF-ga muudeti kohustuslikuks TAC ravirühmas pärast 230 patsiendi randomiseerimist. Patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, oli 4. raskusastme neutroopenia, palavikuga neutroopenia ja neutroopeniliste infektsioonide esinemissagedus madalam (vt lõik 4.8). Mõlemas ravirühmas manustati ER+ ja/või PgR+ tuumoriga patsientidele pärast viimast keemiaravi tsükli tamoksifeeni 20 mg ööpäevas 5 aasta vältel. Adjuvantset kiiritusravi tehti osalenud ravikeskustes vastavalt kehtivatele ravijuhistele 57,3% patsientidest TAC ravirühmas ja 51,2% patsientidest FAC ravirühmas.

Tehti üks esmane analüüs ja üks kaasajastatud analüüs. Esmane analüüs tehti, kui kõikide patsientide järelkontroll oli kestnud üle 5 aasta (järelkontrolli mediaanne kestus oli 77 kuud). Kaasajastatud analüüs tehti, kui kõik patsiendid olid jõudnud 10 aasta kontrollivisiidini (järelkontrolli mediaanne kestus oli 10 aastat ja 5 kuud), v.a DFS juhtudel ja järelkontrolli varasemal katkemisel. Esmaseks

tulemusnäitajaks oli haigusvaba elulemus (DFS) ja teiseseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS).

Kui jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 77 kuud, leiti, et TAC ravirühma patsientidel oli haigusvaba elulemus oluliselt pikem kui FAC ravirühma patsientidel. Retsidiivi risk langes TAC ravirühma patsientidel 32%, võrreldes FAC ravirühma patsientidega (riskide suhe = 0,68; 95% CI: 0,49...0,93; p=0,01). Järelkontrolliperioodil mediaanse kestusega 10 aastat ja 5 kuud vähenes relapsi risk TAC-ravi saanud patsientidel 16,5%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,84; 95% CI (0,65...1,08), p = 0,1646). DFS andmed ei erinenud statistilisel olulisel määral, kuid olid seotud positiivse suundumusega TAC kasuks.

Kui jälgimisperioodi mediaanne kestus oli 77 kuud, leiti, et üldine elulemus (OS) oli TAC ravirühmas pikem, TAC-ravi saanud patsientide surmarisk langes 24% FAC-ravi saanutega võrreldes (riskide suhe = 0,76; 95% CI: 0,46...1,26; p=0,29). Üldise elulemuse jaotus 2 rühma vahel ei olnud siiski oluliselt erinev.

Järelkontrolliperioodil mediaanse kestusega 10 aastat ja 5 kuud vähenes surma risk TAC-ravi saanud patsientidel 9%, võrreldes FAC-ravi saanutega (riskide suhe = 0,91; 95% CI: 0,63...1,32). Ajahetkel, kui järelkontrolliperiood oli kestnud 8 aastat, oli elulemuse määr TAC ravirühmas 93,7% ja FAC ravirühmas 91,4% ning ajahetkel 10 aastat oli see TAC ravirühmas 91,3% ja FAC ravirühmas 89%.

TAC positiivne kasu/riski suhe FAC suhtes ei muutunud.

TAC-ravi saanud patsientide alarühmi analüüsiti esmases analüüsis (järelkontrolliperioodi mediaanne kestus 77 kuud) eelnevalt määratletud prognostiliste faktorite alusel (vt alljärgnev tabel).

Alarühmade analüüsid - lümfisõlm-siireteta rinnanäärmevähiga patsientide adjuvantravi (ravikavatsuslik analüüs)

Patsientide alarühm	Patsientide hulk TAC ravirühmas	Haigusevaba elulemus	
		Riskide suhe*	95% CI
Kokku	539	0,68	0,49...0,93
1. vanusekategooria			
<50 aastat	260	0,67	0,43...1,05
≥ 50 aastat	279	0,67	0,43...1,05
2. vanusekategooria			
<35 aastat	42	0,31	0,11...0,89
≥ 35 aastat	497	0,73	0,52...1,01
Hormonaalse retseptori staatus			
Negatiivne	195	0,7	0,45...1,1
Positiivne	344	0,62	0,4...0,97
Kasvaja suurus			
≤ 2 cm	285	0,69	0,43...1,1
>2 cm	254	0,68	0,45...1,04
Histoloogiline diferentseerumisaste			
1. aste (sh need, keda ei hinnatud)	64	0,79	0,24...2,6
2. aste	216	0,77	0,46...1,3
3. aste	259	0,59	0,39...0,9
Menopausi staatus			
Pre-menopausis	285	0,64	0,40...1
Post-menopausis	254	0,72	0,47...1,12

*riskide suhe (TAC/FAC) alla 1 näitab, et TAC-raviga seotud haigusvaba elulemus on pikem kui FAC-ravi korral.

Teostati täiendav alarühmade analüüs haigusevaba elulemuse kohta patsientidel, kes vastavad St. Gallen'i keemiaravi 2009. a. kriteeriumitele – (ITT populatsioon), mille tulemused on esitatud alljärgnevalt.

	TAC	FAC	Riskide suhe (TAC/FAC)	
Alarühmad	(n=539)	(n=521)	(95% CI)	p-väärtus
Vastab keemiaravi suhtelisele näidustusele ^a				
Ei	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434...1,459)	0,4593
Jah	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42...0,877)	0,0072

TAC = dotsetakseel, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

FAC = 5-fluorouratsiil, doksorubitsiin ja tsüklofosfamiid

CI = usaldusvahemik; ER = östrogeeniretseptor

PR = progesterooni retseptor

^a ER/PR-negatiivne või 3. aste või tuumori suurus >5 cm

Riskide suhet hinnati Cox'i proportsionaalsete riskide mudeli abil, kasutades tegurina ravirühma.

Dotsetakseel ainsa ravimina

Dotsetakseeli soovitusliku annusega ja raviskeemiga 100 mg/m² iga 3 nädala järel on läbi viidud kaks randomiseeritud III faasi võrdlusuuringut, kus osales kokku 326 ebaõnnestunud alküüliva või 392 ebaõnnestunud antraksükliinraviga metastaatilise rinnanäärme kartsinoomiga patsienti.

Patsientidel, kelle ravi alküüliva ainega ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli doksorubitsiiniga (75 mg/m² iga 3 nädala järel). Üldist elulemust (dotsetakseeliga 15 kuud *versus* doksorubitsiiniga 14 kuud, p = 0,38) või ravitoime kestvust (dotsetakseeliga 27 nädalat *versus* doksorubitsiiniga 23 nädalat, p = 0,54) mõjutamata oli dotsetakseeliga ravivastuse määr kõrgem (52% *versus* 37%, p = 0,01) ning ajavahemik ravivastuse saavutamiseni lühem (12 nädalat *versus* 23 nädalat, p = 0,007). Kolm dotsetakseeliga ravitud patsienti (2%) katkestasid ravi vedelikupeetuse tõttu, samas kui 15 doksorubitsiiniga ravitud patsienti (9%) katkestasid ravi kardiale toksilisuse tõttu (kolm surmaga lõppenud südame paispuudulikkuse juhtu).

Patsientidel, kelle ravi antratsükliiniga ebaõnnestus, võrreldi dotsetakseeli mitomütsiin C ja vinblastiini (12 mg/m² iga 6 nädala järel ja 6 mg/m² iga 3 nädala järel) kombinatsioonraviga. Dotsetakseelil oli kõrgem ravivastuse määr (33% *versus* 12%, p < 0,0001), pikem ajavahemik haiguse progresseerumiseni (19 nädalat *versus* 11 nädalat, p = 0,0004) ja pikem üldine elulemus (11 kuud *versus* 9 kuud, p = 0,01).

Nendes kahes III faasi uuringus oli dotsetakseeli ohutusprofiil kooskõlas II faasi uuringutes täheldatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8).

Avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus võrreldi dotsetakseeli monoterapiat ja paklitakseeli kaugelearenenud rinnanäärmevähi ravis patsientidel, keda oli varem ravitud antratsükliiniga. Kokku 449 patsienti randomiseeriti saama kas dotsetakseeli monoterapiat annuses 100 mg/m² 1-tunnise infusioonina või paklitakseeli annuses 175 mg/m² 3-tunnise infusioonina. Mõlemat raviskeemi manustati iga 3 nädala järel.

Mõjutamata esmast tulemusnäitajat, üldist ravivastust (32% vs 25%, $p = 0,10$), pikendas dotsetakseel progresseerumiseni kulunud aja mediaanväärtust (24,6 nädalat vs 15,6 nädalat, $p < 0,01$) ja elulemuse mediaanväärtust (15,3 kuud vs 12,7 kuud, $p = 0,03$).
Dotsetakseeli monoterapia rühmas esines rohkem 3./4. raskusastme kõrvaltoimeid (55,4%) võrreldes paklitakseeli rühmaga (23,0%).

Dotsetakseel kombinatsioonis doksorubiiniga

Doksorubiini (50 mg/m²) ja dotsetakseeli (75 mg/m²) kombinatsiooniga (AT ravirühm) versus doksorubiini (60 mg/m²) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) kombinatsiooniga (AC ravirühm) on läbi viidud üks suur randomiseeritud III faasi uuring, kus osales 429 metastaatilise haigusega patsienti, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud. Mõlemat raviskeemi manustati iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval.

- Ajavahemik progresseerumiseni (*time to progression*, TTP) oli oluliselt pikem AT rühmas võrreldes AC rühmaga, $p = 0,0138$. TTP mediaan oli AT rühmas 37,3 nädalat (95% CI: 33,4...42,1) ja AC rühmas 31,9 nädalat (95% CI: 27,4...36,0).
- Üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) oli AT rühmas oluliselt kõrgem võrreldes AC rühmaga, $p = 0,009$. ORR oli AT rühmas 59,3% (95% CI: 52,8...65,9) ja AC rühmas 46,5% (95% CI: 39,8...53,2).

Selles uuringus esines AT rühmas võrreldes AC rühmaga enam raskekujulist neutropeeniat (90% versus 68,6%), palavikuga neutropeeniat (33,3% versus 10%), infektsioone (8% versus 2,4%), kõhulahtisust (7,5% versus 1,4%), asteeniat (8,5% versus 2,4%) ja valu (2,8% versus 0%). Samas esines AC rühmas, võrreldes AT rühmaga, sagedamini raskekujulist aneemiat (15,8% versus 8,5%) ja lisaks raskekujulist kardiotoksilisust: südame paispuudulikkust (3,8% versus 2,8%), absoluutset LVEF langust $\geq 20\%$ (13,1% versus 6,1%), absoluutset LVEF langust $\geq 30\%$ (6,2% versus 1,1%).

Toksilisusest tingitud surmajuhtusid esines AT rühmas ühel patsiendil (südame paispuudulikkus) ning AC rühmas neljal patsiendil (1 juhul septilise šoki ja 3 juhul südame paispuudulikkuse tagajärjel). Mõlemas ravirühmas mõõdeti elukvaliteeti EORTC küsimustiku abil ja see oli võrreldav ning stabiilne kogu ravi- ja jälgimisperioodi jooksul.

Dotsetakseel kombinatsioonis trastuzumabiga

Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi uuriti varasemalt metastaatilise haiguse tõttu keemiaravi mittesaanud HER2-üleekspressiooniga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. 186 patsienti randomiseeriti saama kas dotsetakseeli (100 mg/m²) koos trastuzumabiga või ilma; 60% patsientidest said eelnevalt raviks antratsükliinidel põhinevat adjuvantset kemoterapiat. Dotsetakseeli ja trastuzumabi kombinatsioonravi oli efektiivne sõltumata sellest, kas patsientidele oli eelnevalt tehtud adjuvantravi antratsükliinidega. Käesolevas olulise tähtsusega uuringus oli HER2 positiivsuse peamiseks testimismeetodiks immunohistokeemiline meetod (IHC). Väikse arvu patsientide puhul kasutati fluorestsents *in situ* hübriidatsioonmeetodit (FISH). 87% uuringus osalenud patsientidest oli HER2 positiivsuse analüüsi tulemus IHC 3+, 95% patsientidest oli tulemuseks IHC 3+ ja/või FISH positiivne. Efektiivsusnäitajate kokkuvõtte on esitatud alljärgnevas tabelis.

Parameeter	Dotsetakseel koos trastuzumabiga ¹ n = 92	Dotsetakseel ¹ n = 94
Ravivastuse määr (95% CI)	61% (50...71)	34% (25...45)
Ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (9,2...15,0)	5,1 (4,4...6,2)
TTP mediaan (kuudes) (95% CI)	10,6 (7,6...12,9)	5,7 (5,0...6,5)
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	30,5 ² (26,8...ne)	22,1 ² (17,6...28,9)

TTP = ajavahemik progresseerumiseni (*time to progression*); „ne“ tähendab hindamise võimatust või et hindamine seisab veel ees.

¹ Kaasatud kõik patsiendid ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*)

² Hinnanguline elulemuse mediaan

Dotsetakseel kombinatsioonis kapetsitabiiniga

Ühe mitmekeskuselise avatud randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmed toetavad dotsetakseeli kasutamist kombinatsioonis kapetsitabiiniga lokaalselt kaugelarenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel eelnev tsütotoksiline, sh antratsükliin sisaldav ravi oli ebaõnnestunud. Sellesse uuringusse randomiseeriti 255 patsienti, kes said ravi dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane paus). 256 patsienti randomiseeriti saama ainult dotsetakseeli (100 mg/m² ühetunnise intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel). Elulemus oli parem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombineeritud ravi rühmas (p = 0,0126). Elulemuse mediaan oli 442 päeva dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombinatsiooniga *versus* 352 päeva ainult dotsetakseeliga. Üldine objektiivne ravivastuse määr (ORR) kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis oli (uuringuarstide hinnangul) 41,6% (dotsetakseel koos kapetsitabiiniga) *versus* 29,7% (dotsetakseel üksi), p = 0,0058. Ajavahemik progresseerumiseni oli pikem dotsetakseeli ja kapetsitabiini kombineeritud ravi rühmas (p < 0,0001). Progresseerumiseni kulunud ajavahemiku (TTP) mediaan oli 186 päeva (dotsetakseel koos kapetsitabiiniga) *versus* 128 päeva (dotsetakseel üksi).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Eelnevalt keemiaravi saanud patsiendid, kas radioterapiaga kombineeritult või ilma

III faasi uuringus olid eelnevalt ravitud patsientidel ajavahemik progresseerumiseni (12,3 nädalat *versus* 7 nädalat) ja üldine elulemus märgatavalt pikemad 75 mg/m² dotsetakseeli rühmas võrreldes parima toetava raviga (*Best Supportive Care*, BSC). 1 aasta elulemus oli dotsetakseeli rühmas samuti märgatavalt pikem (40%) võrreldes BSC-ga (16%). 75 mg/m² dotsetakseeliga ravitavate patsientide rühmas kasutati vähem morfiini tüüpi valuvaigisteid (p<0,01), mitte-morfiinitüüpi valuvaigisteid (p<0,01), teisi haigusega seotud ravimeid (p=0,06) ja radioterapiat (p<0,01) võrreldes BSC rühmaga.

Üldine ravivastuse määr hindamiseks sobivate patsientide seas oli 6,8%, ravivastuse kestuse mediaan oli 26,1 nädalat.

Dotsetakseel kombinatsioonis platinapreparaatidega varem keemiaravi mittesaanud patsientidel

III faasi uuringus, milles osales 1218 patsienti resetseerimatu IIIB või IV staadiumi NSCLC-ga, kellel KPS oli 70% või enam ning kes polnud varem saanud antud haiguse raviks keemiaravi, randomiseeriti saama kas dotsetakseeli (T) annuses 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, millele järgnes kohe tsisplatiin (Cis) 75 mg/m² 30...60 minuti jooksul iga 3 nädala järel (TCis), dotsetakseel 75 mg/m² 1-tunnise infusioonina, kombineerituna karboplatiiniga (AUC 6 mg/ml.min) 30...60 minutise infusioonina iga 3 nädala järel või vinorelbini (V) 25 mg/m² 6...10 minuti jooksul 1., 8., 15., 22. päeval, millele järgnes tsisplatiin 100 mg/m² iga 4-nädalase tsükli 1. päeval (VCis).

Uuringu kahe ravirühma elulemuse, progresseerumisele kulunud ajavahemiku mediaani ja ravivastuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis.

	TCis n = 408	VCis n = 404	Statistiline analüüs
Üldine elulemus (Esmane tulemusnäitaja):			
Elulemuse mediaan (kuudes)	11,3	10,1	Riskide suhe: 1,122 (97,2% CI: 0,937; 1,342]*
1-aastane elulemus (%)	46	41	Ravirinevus: 5,4% (95% CI: -1,1; 12,0]
2-aastane elulemus (%)	21	14	Ravirinevus: 6,2%

			(95% CI: 0,2; 12,3]
Progresseerumiseni kulunud ajavahemiku mediaan (nädalates):	22,0	23,0	Riskide suhe: 1,032 (95% CI: 0,876; 1,216]
Üldine ravivastuse määr (%)	31,6	24,5	Ravierinevus: 7,1% [95% CI: 0,7; 13,5]

* Korrigeeritud korduvate võrdluste jaoks ning kohandatud stratifikatsioonifaktorite jaoks (haiguse staadium ja ravi piirkond) vastavalt hindamiseks sobivate patsientide populatsioonile.

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid valu muutus, üldine elukvaliteedi hinnang EuroQoL-5D skaalal ja kopsuvähi sümptomite skaalal (*Lung Cancer Symptom Scale*) ning toimetuleku staatuse muutused Karnofsky skaalal. Need tulemusnäitajad toetasid esmaseid tulemusnäitajaid.

Uuringus ei suudetud tõestada dotsetakseeli ja karboplatiini kombinatsiooni efektiivsuse ekvivalentsust ega mitte-inferioorsust võrreldes VCis standardraviga.

Eesnäärmevähk

Metastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidel on hinnatud randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus (TAX 327). Kokku 1006 patsienti, kelle KPS oli ≥ 60 , randomiseeriti järgmistesse ravirühmadesse:

- dotsetakseel 75 mg/m² iga 3 nädala järel, 10 tsükli;
- dotsetakseel 30 mg/m² manustatuna üks kord nädalas 6-nädalase tsükli 5 esimese nädala jooksul, 5 tsükli;
- mitoksantroon 12 mg/m² iga 3 nädala järel, 10 tsükli.

Kõiki 3 raviskeemi manustati kombinatsioonis prednisooni või prednisolooni püsiraviga 5 mg kaks korda ööpäevas.

Patsientidel, kes said dotsetakseeli iga kolme nädala järel, oli märgatavalt pikem üldine elulemus, võrreldes nendega, keda raviti mitoksantrooniga. Dotsetakseeli kasutamisel üks kord nädalas täheldatud elulemuse pikenemine ei olnud statistiliselt oluline, võrreldes mitoksantrooni võrdlusrühmaga. Efektiivsuse tulemusnäitajad dotsetakseeli ja võrdlusrühmas on kokku võetud järgnevas tabelis.

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel iga 3 nädala järel	Dotsetakseel iga nädal	Mitoksantroon iga 3 nädala järel
Patsientide arv	335	334	337
Elulemuse mediaan (kuudes)	18,9	17,4	16,5
95% CI	(17,0...21,2)	(15,7...19,0)	(14,4...18,6)
Riskide suhe	0,761	0,912	--
95% CI	(0,619...0,936)	(0,747...1,113)	--
p-väärtus [†] *	0,0094	0,3624	--
Patsientide arv	291	282	300
PSA** ravivastuse määr (%)	45,4	47,9	31,7
95% CI	(39,5...51,3)	(41,9...53,9)	(26,4...37,3)
p-väärtus*	0,0005	<0,0001	--
Patsientide arv	153	154	157
Valu ravivastus (%)	34,6	31,2	21,7

95% CI	(27,1...42,7)	(24,0...39,1)	(15,5...28,9)
p-väärtus*	0,0107	0,0798	--
Patsientide arv	141	134	137
Kasvaja ravivastus (%)	12,1	8,2	6,6
95% CI	(7,2...18,6)	(4,2...14,2)	(3,0...12,1)
p-väärtus*	0,1112	0,5853	--

† Stratifitseeritud logaritmiline astak-test

* Statistiliselt oluline väärtus algab p = 0,0175

** PSA: prostata-spetsiifiline antigeen

Võttes arvesse, et dotsetakseeli iganädalasel manustamisel saavutati veidi paremad ohutusnäitajad, kui dotsetakseeli manustamisel iga 3 nädala järel, on võimalik, et mõned patsiendid saavad kasu dotsetakseeli manustamisest üks kord nädalas.

Global Quality of Life näitajate osas puudusid statistilised erinevused ravirühmade vahel.

Metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk

STAMPEDE uuring

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna koos standardraviga (androgeen-deprivatsioonravi) kõrge riskiga, paikset levinud või metastaseerunud hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidele, hinnati juhuslikustatud mitmekeskuselises mitme ravihaaraga mitmestaadiumilises uuringus ennenägematu II/III faasi uuringuplaani alusel (STAMPEDE – MRC PR08). Kokku 1776 meespatsienti jagati huvipakkuvatesse ravihaaradesse:

- standardravi + dotsetakseel 75 mg/m² manustatuna iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükliit;
- ainult standardravi.

Dotsetakseeliga koos manustati pidevalt prednisooni või prednisolooni 5 mg kaks korda ööpäevas. 1776 juhuslikustatud patsiendist oli 1086 (61%) metastaatilise haigusega, 362 juhuslikustati saama standardravi koos dotsetakseeliga, 724 said ainult standardravi.

Nende metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide hulgas oli üldise elulemuse mediaan dotsetakseeli rühmas oluliselt pikem kui ainult standardravi rühmas. Üldise elulemuse mediaan oli dotsetakseeli lisamisel standardravile 19 kuud pikem (HR = 0,76; 95% CI = 0,62...0,92; p = 0,005).

Võrdlevad efektiivsustulemused metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel dotsetakseeli ja kontrollravi rühmades on kokku võetud järgnevas tabelis.

Dotsetakseeli efektiivsus kombinatsioonis prednisooni või prednisolooniga koos standardraviga metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel (STAMPEDE)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + standardravi	Ainult standardravi
Metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide arv	362	724
Üldise elulemuse mediaan (kuud)	62	43
95% CI	51...73	40...48
Riskitiheduse kohandatud suhe	0,76	
95% CI	(0,62...0,92)	
p-väärtus ^a	0,005	
Ravivastusega elulemiskestus ^b mediaan (kuud)	20,4	12
95% CI	16,8...25,2	9,6...12
Riskitiheduse kohandatud suhe	0,66	

95% CI	(0,57...0,76)
p-väärtus ^a	< 0,001

^a p-väärtus on arvatud tõenäosussuhte testis, kohandatud kõikide kihitustegurite suhtes (v.a keskus ja plaanitud hormoonravi) ning kihitunud uuringuperioodi suhtes.

^b Ravivastusega elulemuskestus on aeg alates juhulikustamisest kuni vähemalt ühe tõendatud leiuni järgnevalt loetletuist: biokeemiline progresseerumine (määratletud kui PSA tõus 50% üle 24 nädala madalaima väärtuse ning üle 4 ng/ml, kinnitatuna kordusuuringu või raviga), progresseerumine paiksel, lümfisõlmedes või kaugmetastaasides; skeletiga seotud juht või surm eesnäärmevähi tõttu.

CHAARTED uuring

Dotsetakseeli ohutust ja efektiivsust, manustatuna androgeen-deprivatsioonravi alguses metastaseerunud hormoon tundliku eesnäärmevähiga patsientidele hinnati juhulikustatud III faasi mitmekeskuselises uuringus (CHAARTED). Kokku 790 meespatsienti jagati 2 ravirühma:

- androgeen-deprivatsioonravi + dotsetakseel 75 mg/m², manustatuna androgeen-deprivatsioonravi alguses iga 3 nädala järel, kokku 6 ravitsükli;
- ainult androgeen-deprivatsioonravi.

Üldise elulemuse mediaan oli oluliselt pikem dotsetakseeli ravirühmas kui ainult androgeen-deprivatsioonravi rühmas, olles 13,6 kuud pikem dotsetakseeli lisamisel androgeen-deprivatsioonravile (riskitiheduste suhe, HR = 0,61; 95% usaldusvahemik (CI) = 0,47...0,80; p=0,0003).

Võrdlevad efektiivsustulemused dotsetakseeli ja kontrollravi rühmades on kokku võetud järgnevas tabelis.

Dotsetakseeli ja androgeen-deprivatsioonravi efektiivsus metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi ravis (CHAARTED)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + androgeen-deprivatsioonravi	Ainult androgeen-deprivatsioonravi
Patsientide arv	397	393
Üldise elulemuse mediaan (kuud)		
Kõik patsiendid	57,6	44,0
95% CI	49,1...72,8	34,4...49,1
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,47...0,80)	--
p-väärtus ^a	0,0003	--
Progressioonivaba elulemus		
Mediaan (kuud)	19,8	11,6
95% CI	16,7...22,8	10,8...14,3
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,60	--
95% CI	0,51...0,72	--
p-väärtus [*]	P<0,0001	--
PSA ravivastus ^{**} 6 kuu pärast – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-väärtus ^{a*}	<0,0001	--
PSA ravivastus ^{**} 12 kuu pärast – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-väärtus ^{a*}	<0,0001	--
Aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähini ^b		
Mediaan (kuud)	20,2	11,7
95% CI	(17,2...23,6)	(10,8...14,7)
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,51...0,72)	--
p-väärtus ^{a*}	<0,0001	--

Aeg kliinilise progressioonini ^c		
Mediaan (kuud)	33,0	19,8
95% CI	(27,3...41,2)	(17,9...22,8)
Riskitiheduste kohandatud suhe	0,61	--
95% CI	(0,50...0,75)	--
p-väärtus ^{a*}	<0,0001	--

^a Juhuni kulunud aja muutujad; kihitatud logaritmiline astaktest

Ravivastuse määra muutujad: Fisheri täpsustest

* p-väärtus kirjeldaval eesmärgil

** PSA ravivastus – prostata-spetsiifilise antigeeni ravivastus: PSA sisaldus <0,2 ng/ml kahe järjestikuse mõõdetulemusena vähemalt 4-nädalase vahega

^b Aeg kastratsiooniresistentse eesnäärmevähini = aeg juhuslikustamisest kuni PSA-progressioonini või kliinilise progressioonini (st sümptomaatiliste luumetastaaside lisandumine, progressioon soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumour*, RECIST) alusel või seisundi halvenemine kasvaja tõttu uurija hinnangul), ükskõik mis esimesena ilmnes

^c Aeg kliinilise progressioonini = aeg juhuslikustamisest kuni kliinilise progressioonini (st luumetastaaside sümptomite lisandumine, progressioon RECIST alusel või seisundi halvenemine kasvaja tõttu uurija hinnangul).

Mao adenokartsinoom

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust metastaatilise mao adenokartsinoomi, sh gastroösofageaalliidese adenokartsinoomi ravis patsientidel, kes ei olnud varem saanud keemiaravi metastaatilise haiguse raviks, hinnati mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus. Kokku 445 patsienti, kelle KPS oli >70, said raviks kas dotsetakseeli (T) (75 mg/m² 1. päeval), kombinatsioonis tsisplatiiniga (C) (75 mg/m² 1. päeval) ja 5-fluorouratsiiliga (F) (750 mg/m² ööpäevas 5 päeva) või tsisplatiini (100 mg/m² 1. päeval) ja 5-fluorouratsiili (1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva). Ravitsükli kestus TCF ravirühmas oli 3 nädalat ja CF ravirühmas 4 nädalat. Manustatud ravitsükli arvu mediaan patsiendi kohta oli TCF ravirühmas 6 tsüklit (vahemik 1...16) ja CF ravirühmas 4 tsüklit (vahemik 1...12).

Progressseerumiseni kulunud ajavahemik (TTP, *time to progression*) oli esmane tulemusnäitaja.

Progressiooni risk vähenes 32,1% seoses oluliselt (p = 0,0004) pikema TTP-ga TCF ravirühmas.

Üldine elulemus oli samuti TCF ravirühmas oluliselt (p = 0,0201) pikem, millega seoses vähenes suremuse risk 22,7%. Kokkuvõtte efektiivustulemustest on esitatud alljärgnevas tabelis.

Dotsetakseeli efektiivsus mao adenokartsinoomi ravis

Tulemusnäitaja	TCF n = 221	CF n = 224
TTP mediaan (kuudes)	5,6	3,7
(95% CI)	(4,86...5,91)	(3,45...4,47)
Riskide suhe	1,473	
(95% CI)	(1,189...1,825)	
*p-väärtus	0,0004	
Elulemuse mediaan (kuudes)	9,2	8,6
(95% CI)	(8,38...10,58)	(7,16...9,46)
2-aasta prognoos (%)	18,4	8,8
Riskide suhe	1,293	
(95% CI)	(1,041...1,606)	
*p-väärtus	0,0201	
Üldine ravivastuse määr (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-väärtus	0,0106	
Progressseeruv haigus kui parim üldine ravivastus (%)	16,7	25,9

* Stratifitseerimata logaritmiline astak-test

Alarühmade analüüsis vanuse, soo ja rassi põhjal püsis järjepidevalt TCF paremus CF ees.

Elulemuse jätkuanalüüs pärast keskmiselt (mediaan) 41,6-kuulist jälgimist ei näidanud enam statistiliselt olulist erinevust, ehkki TCF paremus püsis ning näitas selgesti, et TCF oli parem kui CF jälgimisperioodi ajavahemikul 18...30 kuud.

Üldiselt näitasid elukvaliteet (QoL) ja saadud kliiniline kasu püsivalt TCF ravirühma paremust. TCF ravirühma patsientidel kulus kauem aega üldise tervisliku seisundi määratletava halvenemiseni 5% võrra QLQ-C30 küsimustiku põhjal ($p = 0,0121$) ja Karnofski üldseisundi indeksi määratletava halvenemiseni ($p = 0,0088$), võrrelduna CF ravirühma patsientidega.

Pea ja kaelapiirkonna vähk

- Induktsioonkemoterapia, millele järgnes radioterapia (TAX323)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust pea ja kaelapiirkonna lamerakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX 323). 358 patsienti, kellel oli inoperaabelne lokaalselt kaugelearenenud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1, randomiseeriti selles uuringus ühte kahest ravirühmast. Dotsetakseeli rühma patsiendid said 75 mg/m² dotsetakseeli (T), millele järgnes tsisplatiin (P) 75 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 750 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina 5 päeva. Seda skeemi manustati iga kolme nädala järel 4 tsükli, juhul kui 2 tsükli järel täheldati vähemalt minimaalset ravivastust (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul radioterapiat (RT) vastavalt ravikeskuse ravijuhistele (TPF/RT). Võrdlusrühma patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas 5 päeva. Seda raviskeemi manustati kolmenädalaste vahedega 4 tsükli, kui pärast 2 tsükli oli täheldatav vähemalt minimaalne ravivastus (kahes tasapinnas mõõdetud tuumori suuruse vähenemine $\geq 25\%$). Minimaalselt 4 nädalat ja maksimaalselt 7 nädalat pärast keemiaravi said patsiendid, kelle haigus ei progresseerunud, 7 nädala jooksul kiiritusravi vastavalt ravikeskuse juhistele (PF/RT). Lokoregionaalne kiiritusravi teostati kas tavapäraste fraktsioonidena (1,8 Gy...2,0 Gy üks kord ööpäevas, 5 päeva nädalas, koguannuseni 66...70 Gy) või kiirendatud/hüperfraktsioneeritud skeemina (kaks korda ööpäevas, fraktsioonidevahelise intervalliga minimaalselt 6 tundi, 5 päeva nädalas). Kiirendatud skeemi korral oli soovitatav koguannus 70 Gy ja hüperfraktsioneeritud skeemi korral 74 Gy. Kirurgiline resektsioon oli lubatud pärast keemiaravi, enne või pärast kiiritusravi. TPF ravirühma patsiendid said antibiootiliseks profülaktikaks tsiprofloksatsiini 500 mg kaks korda ööpäevas suu kaudu 10 päeva, alustades iga tsükli 5. päevast või samaväärset ravi. Uuringu esmane tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) – oli oluliselt pikem TPF ravirühmas, võrreldes PF rühmaga; $p = 0,0042$ (PFS mediaan vastavalt 11,4 vs 8,3 kuud), kui järelkontrolli kestuse mediaan oli 33,7 kuud. Üldise elulemuse (OS) mediaan oli samuti oluliselt pikem TPF rühmas, võrreldes PF rühmaga (OS mediaan vastavalt 18,6 vs 14,5 kuud), koos suuremuse riski vähenemisega 28%, $p = 0,0128$. Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis.

Dotsetakseeli efektiivsus inoperaabelse lokaalselt kaugelearenenud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (ravikavatsuslik analüüs)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	11,4 (10,1...14,0)	8,3 (7,4...9,1)
Kohandatud riskide suhe (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,55...0,89) 0,0042	
Elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	18,6 (15,7...24,0)	14,5 (11,6...18,7)

Riskide suhe (95% CI) **p-väärtus	0,72 (0,56...0,93) 0,0128	
Parim üldine ravivastus kemoterapiale (%) (95% CI)	67,8 (60,4...74,6)	53,6 (46,0...61,0)
***p-väärtus	0,006	
Parim üldine ravivastus uuringuravile [kemoterapia +/- radioterapia] (%) (95% CI)	72,3 (65,1...78,8)	58,6 (51,0...65,8)
***p-väärtus	0,006	
Kemoterapi ± radioterapiaga saavutatud ravivastuse kestuse mediaan (kuudes) (95% CI)	n = 128 15,7 (13,4...24,6)	n = 106 11,7 (10,2...17,4)
Riskide suhe (95% CI) **p-väärtus	0,72 (0,52...0,99) 0,0457	

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + 5-FU paremust

* Cox'i mudel (kohandatud kasvaja esmaskoldele, T ja N kliinilistele staadiumitele ja PSWHO-le)

** logaritmiline astaktest

*** Hii-ruut-test

Elukvaliteedi näitajad

TPF rühma patsientidel ilmnes oluliselt väiksem üldise terviseskoori halvenemine, võrreldes PF rühma patsientidega (p = 0,01, kasutades EORTC QLQ-C30 skaalat).

Kliinilise kasu näitajad

Kõne arusaadavuse, avalikus kohas söömise ja toiduvaliku normaalsuse mõõtmiseks loodud sooritusvõime skaala pea ja kaelapiirkonna alamskaala (PSS-HN) tulemus oli märgatavalt TPF kasuks, võrreldes PF-ga.

WHO sooritusseisundi esimese halvenemiseni kulunud aja mediaan oli oluliselt pikem TPF rühmas, võrreldes PF-ga. Valu intensiivsuse skoor paranes ravi ajal mõlemas rühmas, viidates adekvaatsele valuravile.

- Induktsioonkemoterapia, millele järgnes kemoradioterapia (TAX324)

Dotsetakseeli efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud pea ja kaelapiirkonna lamerakulise kartsinoomi (SCCHN) induktsioonravis hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus (TAX324). Selles uuringus randomiseeriti ühte kahest ravirühmast 501 patsienti, kellel oli lokaalselt kaugelearenenud SCCHN ja sooritusvõime WHO järgi 0 või 1. Uuringupopulatsioon hõlmas patsiente, kellel oli tehniliselt mitteresetseeritav haigus, patsiente kellel kirurgilise ravitulemuse võimalikkus on väike ja patsiente kelle puhul oli eesmärgiks organsäästlikkus. Efektiivsust ja ohutust hinnati üksnes elulemuse tulemusnäitajate alusel ning organsäästlikkuse õnnestumist ametlikult ei hinnatud. Dotsetakseeli rühma patsiendid said 75 mg/m² dotsetakseeli (T) intravenoosse infusioonina ravitsükli esimesel päeval, millele järgnes tsisplatiin (P) 100 mg/m², manustatuna 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina ja seejärel 5-fluorouratsiil (F) 1000 mg/m² ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 4. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3 tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (TPF/KRT) kemoradioterapiat (KRT). Võrdlusrühma patsiendid said tsisplatiini (P) 100 mg/m² 30-minutilise kuni 3-tunnise intravenoosse infusioonina esimesel päeval ja seejärel 5-fluorouratsiili (F) 1000 mg/m² ööpäevas intravenoosse püsiinfusioonina 1. päevast 5. päevani. Tsükli korrati iga kolme nädala järel 3

tsükli. Kõik patsiendid, kellel haigus ei progresseerunud, said vastavalt protokollile (PF/KRT) kemoradioterapiat.

Minimaalselt 3 nädalat ja maksimaalselt 8 nädalat pärast induktsioonkeemiaravi viimase tsükli algust (viimase tsükli 22. päev kuni 56. päev) said mõlema ravirühma patsiendid 7 nädalat kemoradioterapiat. Radioterapia ajal manustati maksimaalselt 7 annust karboplatiini (AUC 1,5) üks kord nädalas 1-tunnise intravenoosse infusioonina. Kiiritusravi teostati megavoltseadmega, kasutades üks kord ööpäevas fraktsioneerimist (2 Gy ööpäevas, 5 päeva nädalas kokku 7 nädalat, koguanusega 70...72 Gy). Haiguse algkolde ja/või kaela kirurgilist resektsiooni võis teha igal ajal pärast kemoradioterapiat. Kõik dotsetakseeli sisaldava ravirühma patsiendid said profülaktiliselt antibiootikume. Uuringu esmane tulemusnäitaja – üldine elulemus (OS) – oli oluliselt pikem (logrank test, $p = 0,0058$) dotsetakseeli sisaldavas ravirühmas, võrreldes PF rühmaga (OS mediaan vastavalt 70,6 *versus* 30,1 kuud), suremuse riski langusega 30% võrreldes PF (riskide suhe (HR) = 0,70, usaldusvahemik (CI) = 0,54...0,90) koos jälgimisperioodi kestuse mediaaniga 41,9 kuud. Teisene tulemusnäitaja, PFS, näitas 29% võrra progressiooni või surma riski vähenemist ja PFS-i mediaani paranemist 22 kuu võrra (35,5 kuud TPF ja 13,1 kuud PF korral). See oli samuti statistiliselt oluline, HR 0,71; 95% CI 0,56...0,90; logaritmiline astaktest $p = 0,004$. Efektiivsuse tulemused on esitatud alljärgnevas tabelis.

Dotsetakseeli efektiivsus lokaalselt kaugelearenenud SCCHN-ga patsientide induktsioonravis (ravikavatsuslik analüüs)

Tulemusnäitaja	Dotsetakseel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	70,6 (49,0...NA)	30,1 (20,9...51,5)
Riskide suhe (95% CI) *p-väärtus	0,70 (0,54...0,90) 0,0058	
PFS mediaan (kuudes) (95% CI)	35,5 (19,3...NA)	13,1 (10,6...20,2)
Riskide suhe (95% CI) **p-väärtus	0,71 (0,56 - 0,90) 0,004	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) kemoterapiale (%) (95% CI)	71,8 (65,8...77,2)	64,2 (57,9...70,2)
***p-väärtus	0,070	
Parim üldine ravivastus (CR + PR) uuringuravile [kemoterapia +/- radioterapia] (%) (95%CI)	76,5 (70,8...81,5)	71,5 (65,5...77,1)
***p-väärtus	0,209	

Riskide suhe, mis on väiksem kui 1, näitab dotsetakseel + tsisplatiin + 5-FU paremust

* Kohandamata logaritmiline astak-test

** Kohandamata logaritmiline astak-test, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

*** Hii-ruut-test, ei ole kohandatud mitmekordseks võrdluseks

NA - Ei ole kohaldatav.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dotsetakseeli farmakokineetikad on hinnatud I faasi uuringutes vähihaigetel 20...115 mg/m² annuse manustamise järgselt. Dotsetakseeli kineetiline profiil on annusest sõltumatu ja kooskõlas kolmeosalise farmakokineetilise mudeliga α , β , ja γ faasi poolväärtusajaga vastavalt 4 min, 36 min ja 11,1 tundi. Hiline viimane faas tuleneb osaliselt dotsetakseeli suhteliselt aeglasest väljavoolust perifeersest osast.

Jaotumine

100 mg/m² annuse manustamise järgselt ühetunnise infusioonina saavutati keskmine plasma kõrgtase 3,7 mikrogrammi/ml, vastav AUC oli 4,6 h. mikrogrammi/ml. Kogu keha kliirensi keskmine väärtus ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala keskmine väärtus olid vastavalt 21 l/t/m² ja 113 l. Kogu keha kliirensi isikutevaheline varieeruvus oli ligikaudu 50%. Dotsetakseel on plasmavalkudega seotud enam kui 95% ulatuses.

Eritumine

Kolmel vähipatsiendil on läbi viidud uuring ¹⁴C-dotsetakseeliga. Dotsetakseel elimineeriti 7 päeva jooksul nii uriini kui väljaheitega tsütokroom P450 vahendatud tert-butüülestri rühma oksüdatiivse metabolismi järgselt, uriini ja väljaheitega eritus vastavalt 6% ja 75% manustatud radioaktiivsest ainest. 80% radioaktiivsusest, mis leiti väljaheites, eritus esimese 48 tunniga ühe peamise inaktiivse metaboliidina ja kolme vähemtähtsa inaktiivse metaboliidina ning väga väike kogus ravimit eritus muutumatul kujul.

Erirühmad

Vanus ja sugu

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs dotsetakseeliga on läbi viidud 577 patsiendil. Mudeli alusel hinnatud farmakokineetilised parameetrid olid väga lähedased neile, mis leiti I faasi uuringutes. Dotsetakseeli farmakokineetilisi omadusi ei mõjutanud patsiendi vanus ega sugu.

Maksakahjustus

Väikesel arvil patsientidel (n = 23), kelle kliiniliste keemiliste analüüsides tulemused viitasid kergele kuni mõõdukale maksafunktsiooni kahjustusele (ALAT, ASAT aktiivsus $\geq 1,5$ korda kõrgem kui ULN ja alkaalse fosfataasi aktiivsus $\geq 2,5$ korda kõrgem kui ULN), vähenes kogukliirens keskmiselt 27% (vt lõik 4.2).

Vedelikupeetus

Dotsetakseeli kliirens ei muutunud patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas vedelikupeetus, raske vedelikupeetusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Kombinatsioonravi

Doksorubitsiin

Kombinatsioonravi korral ei mõjutanud dotsetakseel doksorubitsiini kliirensit ega doksorubitsinooli (doksorubitsiini metaboliidi) sisaldust plasmas. Dotsetakseeli, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi farmakokineetikad nende koosmanustamine ei mõjutanud.

Kapetsitabiin

I faasi uuringus hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli farmakokineetikale ja vastupidi ning leiti, et kapetsitabiin ei avaldanud mõju dotsetakseeli farmakokineetikale (C_{max} ja AUC), samuti ei mõjutanud dotsetakseel kapetsitabiini metaboliidi – 5'-DFUR – farmakokineetikad.

Tsisplatiin

Dotsetakseeli kliirens kombinatsioonravis tsisplatiiniga oli sarnane monoterapia kliirensile. Tsisplatiini farmakokineetiline profiil on sarnane tema monoterapia korral esinevale, kui ravimit manustada vahetult pärast dotsetakseeli infusiooni.

Tsisplatiin ja 5-fluorouratsiil

12 soliidtuumoriga patsiendi kombinatsioonravi dotsetakseeli, tsisplatiini ja 5–fluorouratsiiliga ei mõjutanud ühegi individuaalse ravimi farmakokineetikat.

Prednisoon ja deksametasoon

Prednisooni toimet dotsetakseeli farmakokineetikale on uuritud 42 patsiendil, manustades premedikatsioonina deksametasooni standardannuseid.

Prednisoon

Prednisoonil ei täheldatud toimet dotsetakseeli farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dotsetakseeli kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud.

On näidatud, et dotsetakseel on mutageense toimega *in vitro* mikronukleuse ja kromosoomide aberratsiooni testis CHO–K1 rakkudes ja *in vivo* mikronukleuse testis hiirtel. Siiski ei kutsunud ravim esile mutageensust Ames'i testis ega CHO/HGPRT geenimutatsiooni analüüsis. Need toimed on kooskõlas dotsetakseeli farmakoloogiliste omadustega.

Kahjulik toime testistele, mida täheldati närilistega tehtud toksilisuse uuringutes, viitab sellele, et dotsetakseel võib kahjustada meeste viljakust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 80
Veevaba etanool
Veevaba sidrunhape

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat

Pärast lahjendamist:

Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi või 5% glükoosilahusega on valmislahuse kasutusaegne füüsikalise-keemilise stabiilsuse tõestatud 7 päeva vältel säilitamisel temperatuuril 2 ... 8°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 mg/1 ml: *fluorotec plus* kummikorgi ja alumiiniumsulguriga ning oranži äratõmmatava korgiga selgest (I tüüpi) klaasist 5 ml viaal karbis, mis sisaldab 1 ml infusioonilahuse kontsentrati.

80 mg/4 ml: *fluorotec plus* kummikorgi ja alumiiniumsulguriga ning punase äratõmmatava korgiga selgest (I tüüpi) klaasist 5 ml viaal karbis, mis sisaldab 4 ml infusioonilahuse kontsentrati.

160 mg/8 ml: *fluorotec plus* kummikorgi ja alumiiniumsulguriga ning punase äratõmmatava korgiga selgest (I tüüpi) klaasist 10 ml viaal karbis, mis sisaldab 8 ml infusioonilahuse kontsentrati.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dotsetakseel on kasvjavastane aine, mille käsitsemisel ning lahuste valmistamisel tuleb sarnaselt teiste potentsiaalselt toksiliste ainetega olla ettevaatlik. Soovitav on kasutada kindaid.

Kui dotsetakseeli kontsentraat või infusioonilahus satub nahale, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt seebi ja veega maha pesta. Kui dotsetakseeli kontsentraat või infusioonilahus satub limaskestadele, tuleb see viivitamatult ning hoolikalt veega maha pesta.

Ettevalmistus veenisiseseks manustamiseks

Infusioonilahuse ettevalmistus

ÄRGE KASUTAGE koos selle ravimpreparaadiga (Tolnexa 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat, mille pakend sisaldab ainult 1 viaali) (20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml) teisi dotsetakseeli sisaldavaid ravimpreparaate, mille pakendis on 2 viaali (kontsentraat ja lahusti)

Dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati EI OLE VAJA eelnevalt lahustiga lahjendada, see on juba valmis infusioonilahusesse lisamiseks.

Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ja see tuleb otsekohe ära kasutada.

Kui viaale säilitati külmkapis, laske vajalikul arvul dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentradi karpidel seista enne kasutamist 5 minutit temperatuuril kuni 25°C. Patsiendile vajaliku annuse manustamiseks võib olla vaja rohkem kui ühte dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentradi viaali.

Soovitav on kasutada minimaalset arvu viaale, et minimeerida lahuse füüsilise mõjutamise võimalusi.

Tõmmake aseptiliselt vajalik kogus dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati kalibreeritud süstlasse.

Dotsetakseeli kontsentratsioon Tolnexa 20 mg/ml kontsentradi viaalis on 20 mg/ml.

Vajalik kogus dotsetakseeli infusioonilahuse kontsentrati tuleb süstida ühe süstega (ühe torkega) 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab kas 5% glükoosilahust või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Kui dotsetakseeli vajalik annus on suurem kui 190 mg, kasutage suuremat kogust infusiooni kandjalahust, et mitte ületada dotsetakseeli kontsentratsiooni 0,74 mg/ml.

Segage infusioonikotti käsitsi korduvalt ümber pöörates. Vältige tugevat raputamist või ülemäärast segamist.

Infusioonikotis olev lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul (sh ühetunnine veenisisese infusiooni manustamise aeg) temperatuuril kuni 25°C.

Sarnaselt kõigi parenteraalselt manustatavate preparaatidega tuleb dotsetakseeli infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida ning sadet sisaldav lahus tuleb ära visata.

Dotsetakseeli infusioonilahus on üleküllastunud, mistõttu selles võib aja jooksul tekkida kristalliseerumine. Kristallide tekkimisel ei tohi lahust enam kasutada ning see tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

811413

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.03.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020